

Οστεοπόρωση και Οδοντίατρος

Γιαννοπούλου Αγγελική¹, Ζερβού-Βάλβη Φλώρα²

Η οστεοπόρωση αποτελεί ιατρικό πρόβλημα με τεράστια κοινωνικοοικονομική σημασία. Είναι μεταβολική πάθηση των οστών κατά την οποία παρατηρείται σταδιακή μείωση της πυκνότητας και υποβάθμιση της ποιότητας του οστού, που οδηγούν σε ελαττωμένη μηχανική αντοχή με συνέπεια επιρρέπεια στα κατάγματα ευθραυστότητας. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση σημαντικών παραμέτρων που πρέπει να γνωρίζει ο οδοντίατρος προκειμένου να αντιμετωπίζει ορθά τους ασθενείς με οστεοπόρωση.

Ποικίλες επιπτώσεις στο στοματογναθικό σύστημα έχουν συσχετισθεί με τη νόσο αυτή κάθε αυτή ή την φαρμακευτική θεραπεία της. Πάντως, οι ακριβείς επιπτώσεις της στο στοματογναθικό σύστημα αποτελούν μέχρι σήμερα πεδίο έρευνας. Η οστεοπόρωση πιστεύεται ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στην οστική απώλεια της γνάθου και συγκεκριμένα στην οστική απορρόφηση της φατνιακής ακρολοφίας. Επίσης, φαίνεται να συνδέεται με την ανάπτυξη της περιοδοντικής νόσου. Στις ακτινογραφίες ρουτίνας (οπισθοφατνιακές, πανοραμική) παρατηρείται, επίσης, αραίωση των οστικών δοκίδων και λέπτυνση του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου.

Ο οδοντίατρος, συναξιολογώντας στοιχεία του ιστορικού καθώς και κλινικά και ακτινογραφικά ευρήματα, μπορεί να υποπτευθεί την ύπαρξη οστεοπόρωσης και να συμβάλει στην πρώιμη διάγνωση με την παραπομπή του ασθενούς για διερεύνηση στις αντίστοιχες ειδικότητες. Επί εγκατεστημένης οστεοπόρωσης ο οδοντίατρος στοχεύει στη διατήρηση υψηλής οστικής μάζας μέσω των προσπαθειών διατήρησης της φυσικής οδοντοφυΐας αλλά και των ενδεδειγμένων προσθετικών αποκαταστάσεων.

Ο οδοντίατρος πρέπει να γνωρίζει ότι η φαρμακευτική θεραπεία για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης επηρεάζει το στοματογναθικό σύστημα ποικιλοτρόπως, ανάλογα με το είδος του σκευάσματος, την οδό και τη διάρκεια χορήγησης. Ορισμένα από τα σκευάσματα, κυρίως τα διφωσφονικά, έχουν συσχετιστεί με οστεονέκρωση γνάθων. Ο οδοντίατρος οφείλει να γνωρίζει τις πιθανές επιπλοκές έτσι ώστε να λαμβάνει τα ενδεικνυόμενα μέτρα προς διασφάλιση της υγείας του οστεοπορωτικού ασθενούς.

Συμπερασματικά, ο οδοντίατρος, έχοντας γνώση των επιπτώσεων στο στοματογναθικό σύστημα της οστεοπόρωσης και της φαρμακευτικής θεραπείας της, αφενός μεν μπορεί να συμβάλει στην πρώιμη διάγνωση της νόσου, αφετέρου δε να αντιμετωπίζει αυτούς τους ασθενείς με αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.

ελληνική νοσοκομειακή οδοντιατρική 9: 49-65, 2016

Λέξεις κλειδιά: Οστεοπόρωση, στοματογναθικό σύστημα, επιπτώσεις οστεοπόρωσης, οστεονέκρωση, διφωσφονικά.

¹ Οδοντίατρος του Παραρτήματος Αποθεραπείας και Αποκατάστασης Παιδιών με Αναπηρία Βούλας, Γενική Γραμματέας της Ελληνικής Εταιρείας Νοσοκομειακής Οδοντιατρικής.

² Συντονίστρια Διευθύντρια του Οδοντιατρικού τμήματος και της Ειδικής Μονάδας ΑμεΑ του Γενικού Νοσοκομείου «Ασκληπιείου Βούλας», Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Νοσοκομειακής Οδοντιατρικής, Δρ Οδοντ., MPhil Med.

Προέλευση:

Παράρτημα Αποθεραπείας και Αποκατάστασης Παιδιών με Αναπηρία Βούλας (Π.Α.Α.Π.Α.Βούλας), Οδοντιατρικό Τμήμα - Ειδική Μονάδα ΑμεΑ Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστεοπόρωση αποτελεί ιατρικό πρόβλημα με τεράστια κοινωνικοοικονομική σημασία. Είναι μεταβολική πάθηση των οστών που χαρακτηρίζεται από ελάττωση της οστικής πυκνότητας, της μηχανικής αντοχής του οστού, υποβάθμιση της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού, και συνεπαγόμενη ευαισθησία στα κατάγματα ευθραστότητας^{1,2}.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση σημαντικών παραμέτρων που πρέπει να γνωρίζει ο οδοντίατρος προκειμένου να αντιμετωπίζει ορθά τους ασθενείς με τη νόσο αυτή.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Η βασική αιτία πρόκλησης οστεοπόρωσης είναι η δημιουργία ενός μακρόχρονου αρνητικού ισοζυγίου οστού^{3,4}. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε σε αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα και σύγχρονη φυσιολογική οστεοβλαστική δράση (που κυρίως συμβαίνει στην οστεοπόρωση τύπου I) είτε σε φυσιολογική οστεοκλαστική δράση αλλά συγχρόνως μειωμένη οστεοβλαστική δραστηριότητα (που συμβαίνει κυρίως στην οστεοπόρωση τύπου II), ή ακόμη και στην συνύπαρξη των δύο αυτών καταστάσεων².

Αιτίες που προκαλούν οστεοπόρωση

Στις γυναίκες, η οστεοπόρωση είναι πιο συχνά αποτέλεσμα του συνδυασμού της μετεμμηνοπαυσιακής έλλειψης οιστρογόνων και της ηλικιοεξαρτώμενης απώλειας οστικής μάζας^{5,6}.

Στους άνδρες βιοχημικές και ιστολογικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η οστική παραγωγή μειώνεται με την γήρανση αλλά επίσης υπάρχουν και ενδείξεις ότι η οστική απορρόφηση αυξάνεται. Μειωμένα επίπεδα των ανδρογόνων μπορεί να προκαλέσουν οστεοπόρωση. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης μειώνονται με την ηλικία. Μία απότομη πτώση της τεστοστερόνης είναι συγκρίσιμη με την πτώση των οιστρογόνων που βιώνουν οι γυναίκες στην εμμηνόπαυση⁶. Η ανεπάρκεια οιστρογόνων μπορεί επίσης να είναι μία αιτία της οστεοπόρωσης στους άνδρες. Ο ρόλος των οιστρογόνων σε σχέση με την τεστοστερόνη έχει αναγνωρισθεί από πολλές επιδημιολογικές μελέτες και πρόσφατα δεδομένα ενισχύουν την άποψη ότι τα οιστρογόνα παίζουν σημαντικό ρόλο στην επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας και τη διατήρησή της στην ενήλικη ζωή και στους άνδρες^{6,7}. Τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι χαμηλά σε άνδρες με υπογοναδισμό, γεγονός που μπορεί να παίζει ρόλο στην απώλεια της οστικής μάζας^{6,7}.

Ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης οστεοπόρωσης είναι η μειωμένη οστική πυκνότητα (Bone Mineral Density, BMD), δηλαδή η μειωμένη ποσότητα οστικής ανόργα-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Κατάταξη Οστικής Πυκνότητας βάσει των οδηγιών Π.Ο.Υ.	
Κατάταξη οστικής πυκνότητας	Τιμές T- score
Φυσιολογική	μέχρι ± 1
Οστεοπενία	Μεταξύ -1 και -2,5
Οστεοπόρωση	-2,5 ή χαμηλότερα
Προχωρημένη οστεοπόρωση	Κάτω του -2,5 Και ιστορικό κατάγματος

WHO Technical Report Series No 843 Geneva: WHO 1994

νης ουσίας ανά μονάδα προβαλλόμενης επιφανείας οστού (g/cm²), που ωστόσο δεν έχει ακριβή προγνωστική αξία για την εμφάνιση καταγμάτων.

Τα αποτελέσματα της μέτρησης της οστικής πυκνότητας εκτιμώνται με τη χρήση των T-scores. Το T-score δηλώνει τις σταθερές αποκλίσεις (SD) μεταξύ της μετρούμενης τιμής οστικής πυκνότητας του ασθενούς και αυτής υγιούς νέου ενήλικα, ιδίου φύλου και εθνικότητας. Στον πίνακα 1 αναφέρονται οι βασικές κατηγορίες κατάταξης των ασθενών ανάλογα με το T-score, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας⁹.

Μέσα από μία σειρά μετα-αναλύσεων των τελευταίων ετών έχει προκύψει το συμπέρασμα ότι ο καταγματικός κίνδυνος επηρεάζεται και διαμορφώνεται από ένα πλήθος παραγόντων που επιδρούν ανεξάρτητα στην αντοχή του οστού. Διακρίνουμε έτσι κλινικούς παράγοντες κινδύνου, ακτινολογικούς (χαμηλή BMD), βιοχημικούς (μεταβολές στους βιοχημικούς δείκτες οστικής εναλλαγής)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της οστεοπόρωσης
Ηλικία: μεγάλη
Φύλο: θήλυ
Ιστορικό κατάγματος ισχίου σε γονέα
Προηγούμενο κάταγμα ευθραυστότητας
Φυλή: καυκάσια
Χαμηλός δείκτης μάζας-σώματος (BMI)
Διατροφικές συνήθειες: χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, υπερβολική κατανάλωση καφεΐνης, αλκοόλ
Κάπνισμα
Έλλειψη δραστηριοτήτων
Φαρμακευτική αγωγή: γλυκοκορτικοειδή, θυροξίνη, ηπαρίνη κ.α.
Παθήσεις: Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, Ατελής οστεογένεση, Φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (π.χ. Ελκώδης κολίτιδα και νόσος Crohn), Ενδοκρινικά νοσήματα (Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1, υπερθυρεοειδισμός, υπερπαραθυρεοειδισμός, υποφυσιακή ανεπάρκεια, υπερκορτιζολαιμία), Ηπατική ανεπάρκεια, Σύνδρομο Turner, Νεοπλασμάτα και αιματολογικά νοσήματα (π.χ. πολλαπλό μυέλωμα), Μη θεραπευόμενος υπογοναδισμός σε άνδρες και γυναίκες
Μεταμόσχευση οργάνων
Διαμορφωμένος από: Οδηγίες Διαγνωστικής και Θεραπευτικής Προσέγγισης της Οστεοπόρωσης. ΕΛΙΟΣ, 2012

και παθολογοανατομικούς (διαταραγμένη μικροαρχιτεκτονική οστίτη ιστού)¹⁰. Σημαντικοί κλινικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της οστεοπόρωσης είναι διάφορα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, κληρονομικά αίτια, παθογενετικοί μηχανισμοί, φαρμακευτικοί παράγοντες, έξεις, τρόπος ζωής, διατροφή^{11,12} (Πίν. 2).

Εκτίμηση καταγματικού κινδύνου

Όσοι περισσότεροι παράγοντες κινδύνου ληφθούν υπόψη στον τελικό υπολογισμό του καταγματικού κινδύνου για κάθε ασθενή, τόσο περισσότερες πληροφορίες παρέχονται για την κατάσταση του σκελετού του - καθώς προσεγγίζουμε περισσότερο το κομμάτι της ποιότητας του οστού - και τόσο ακριβέστερη και περισσότερο αξιόπιστη θα είναι η πρόβλεψη για πιθανή εκδήλωση μελλοντικού οστεοπορωτικού κατάγματος¹⁰.

Ο αλγόριθμος του FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) είναι ένα εργαλείο που αναπτύχθηκε από τον Παγκόσμιο

ου. Ως παράγοντες κινδύνου προσδιορίζονται: η ηλικία, το φύλο, τα προηγούμενα οστεοπορωτικά κατάγματα, η BMD του ισχίου, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), η από του στόματος θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η δευτεροπαθής οστεοπόρωση, οι γονείς με κάταγμα ισχίου, το κάπνισμα, και το αλκοόλ. Η επεξεργασία των δεδομένων αυτών από το πρόγραμμα παρέχει μία εκτίμηση με τη μορφή ποσοστού επί τοις εκατό για τη δεκαετή πιθανότητα που εμφανίζει ο ασθενής να υποστεί κάταγμα ισχίου ή κάποιο άλλο μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα¹⁰.

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΣΤΟ ΣΤΟΜΑΤΟΓΝΑΘΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Την τελευταία εικοσαετία πληθώρα μελετών έχουν γίνει προκειμένου να διερευνηθούν τη σχέση μεταξύ οστεοπόρωσης - οστικής απώλειας στο στοματογναθικό σύστημα και εκδηλώσεων γήρατος και να αξιολογήσουν κατά πόσο οι συνέπειες αυτών επηρεάζουν την καθημερινή οδοντιατρική πράξη.

Αυτή η συσχέτιση ή συνύπαρξη των δύο καταστάσεων θα μπορούσε να προκύψει είτε από αλληλεπίδραση της μίας στην αιτιολογία και στην παθογένεια της άλλης, είτε από κοινές περιβαλλοντικές και γενετικές παραμέτρους που ελέγχουν την εμφάνιση και την εξέλιξη και των δύο νόσων. Επιπλέον, τα συμπτώματα της προχωρημένης οστεοπόρωσης όπως η έλλειψη χειρωνακτικής δεξιάτητας, η κακουχία και οι νοσοκομειακές νοσηλείες, μπορούν να επηρεάσουν τη στοματική υγιεινή και το επίπεδο της οδοντιατρικής φροντίδας, καθιστώντας τους ασθενείς επιρρεπείς σε στοματικές νόσους.

1. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΦΑΤΝΙΑΚΗΣ ΑΚΡΟΛΟΦΙΑΣ

Η απορρόφηση της φατνιακής ακρολοφίας ακολουθεί τους γενικούς κανόνες της εμβιομηχανικής του οστού^{13,14}, σύμφωνα με τους οποίους το οστό προσαρμόζεται στα φορτία τα οποία φέρει με τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής. Αν η φόρτιση μειωθεί, το οστό θα αποδυναμωθεί και έτσι θα έχει μικρότερο μεταβολικό κόστος συντήρησης, από την στιγμή που δεν θα υπάρχει ερέθισμα για την συνεχή αναδιοργάνωση για τη διατήρηση της οστικής μάζας. Η απώλεια των δοντιών οδηγεί σε μείωση των ασκουμένων μηχανικών φορτίσεων στο οστό της φατνιακής ακρολοφίας με συνέπεια την απορρόφηση αυτού¹⁵. Η απορρόφηση της φατνιακής ακρολοφίας αποτελεί παγκοσμίως μία χρόνια προοδευτική μη αντιστρεπτή παθολογική κατάσταση, πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Διάφορες μελέτες αναφέρουν ότι η οστική απορρόφηση των ακρολοφιών είναι συνεχής¹⁶. Ο ρυθμός της παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ατόμων των δύο φύλων¹⁷ και είναι αυξημένος τον πρώτο χρόνο μετά την απώλεια των δοντιών, για να επιβραδυνθεί αργότερα διαρκώντας μέχρι και 25 χρόνια μετά την εξαγωγή των δοντιών¹⁸. Διακυμάνσεις εμφανίζονται και μεταξύ των α-

Εικόνα 1: Αλγόριθμος FRAX Ελληνική έκδοση. Προσπέλαση και υπολογισμός του FRAX μέσω διαδικτύου.

Οργανισμό Υγείας. Με αυτόν υπολογίζεται ο καταγματικός κίνδυνος με βάση τον συνδυασμό ανεξάρτητων κλινικών παραγόντων και άλλων μεταβλητών κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα, όπως είναι η ηλικία και η BMD. Ο αλγόριθμος μπορεί να προσπελαστεί μέσω διαδικτύου στην ηλεκτρονική διεύθυνση: <http://www.shef.ac.uk/FRAX> (εικ. 1). Έχει τυποποιηθεί για όσες χώρες διαθέτουν μία συγκεκριμένη βάση σχετικών επιδημιολογικών δεδομένων και εφαρμόζεται ξεχωριστά για κάθε μία από αυτές. Η Ελλάδα προστέθηκε πολύ πρόσφατα ανάμεσα σε αυτές. Με τη μέθοδο αυτή εκτιμάται η πιθανότητα που έχει ένα άτομο να υποστεί οστεοπορωτικό κάταγμα στα επόμενα 10 έτη της ζωής του. Βασίζεται σε ατομικά μοντέλα ασθενών στα οποία ενσωματώνονται οι κίνδυνοι που σχετίζονται τόσο με κλινικούς παράγοντες κινδύνου όσο και με την οστική πυκνότητα (BMD) στον αυχένα του μηριαίου

νατομικών περιοχών των γνάθων στο ίδιο άτομο¹⁷. Αποτελέσματα μελετών υποστηρίζουν ότι η οστική απορρόφηση είναι τετραπλάσια στην κάτω γνάθο¹⁹, πιθανόν για λόγους ανατομικούς και ιδιαίτερα έντονη πίσω από το γενειακό τρήμα²⁰. Πιθανά αίτια για την ταχύτερη απορρόφηση πίσω από το γενειακό έχουν θεωρηθεί η ταχύτερη χρονικά απώλεια των πίσω δοντιών, το γεγονός ότι η πρόσθια περιοχή της κάτω γνάθου ανάμεσα στα γενειακά τρήματα αποτελείται κυρίως από συμπαγές οστό, το οποίο είναι μεταβολικά λιγότερο ενεργό και συνεπώς περισσότερο ανθεκτικό αλλά επίσης και ότι η περιοχή του γενείου είναι σημείο πρόσφυσης πολλών ομάδων μυών, η δε ασκούμενη μυϊκή φόρτιση δρα προστατευτικά στην οστική απορρόφηση²¹. Επίσης, παρατηρήθηκε σε ποσοστό 9% μεγαλύτερος ρυθμός απορρόφησης στην άνω γνάθο και σε ποσοστό 26% ίδιος ρυθμός απορρόφησης και στις δύο γνάθους²². Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι η σπογγώδης μορφή της άνω γνάθου είναι πιο ευάλωτη στην οστεοπόρωση σε σχέση με την κάτω²³.

Αν και η απώλεια δοντιών πυροδοτεί την έναρξη της οστικής απορρόφησης, θα πρέπει να επισημανθεί ότι διάφοροι άλλοι παράγοντες (ανατομικοί, μηχανικοί, μεταβολικοί, φλεγμονώδεις, διατηρητικοί)²⁴ συμμετέχουν σε διάφορο βαθμό, καθορίζοντας τη μορφή και το μέγεθος του προβλήματος σε κάθε ασθενή. Στις περιοχές πρόσφυσης των μυών και εφόσον δεν υπάρχει έκπτωση της μηχανικής λειτουργίας η οστική πυκνότητα διατηρείται υψηλή. Επίσης επί οστεοπόρωσης των γνάθων σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του φαινομένου της απορρόφησης της φατνιακής ακρολοφίας έχει και το είδος της προσθετικής αποκατάστασης (βλ. κατωτέρω).

2. ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Είναι γνωστό ότι μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση στον οργανισμό μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση διαμέσου διαφόρων μηχανισμών που δεν έχουν ακόμη διευκρινισθεί πλήρως. Αρκετές κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν διενεργηθεί προκειμένου να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση περιοδοντικής νόσου και οστεοπόρωσης. Η πλειονότητα αυτών των μελετών υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με οστεοπόρωση έχουν αυξημένο επιπολασμό περιοδοντίτιδας, απώλειας δοντιών και απορρόφησης του φατνιακού οστού^{25, 26}. Ωστόσο, λόγω της μεγάλης ανομοιογένειας στο σχεδιασμό των ερευνών, η βαρύτητα της συσχέτισης παραμένει ασαφής.

Μηχανισμοί σύνδεσης

Έχουν προταθεί οι ακόλουθοι δυναμικοί μηχανισμοί σύνδεσης των δύο νόσων σε βιολογικό επίπεδο:

- Συστηματικοί παράγοντες του οστικού ανασχηματισμού (κυτοκίνες, φλεγμονώδεις μεσολαβητές) μπορεί να τροποποιήσουν την τοπική απόκριση των περιοδοντικών ιστών στη λοίμωξη^{27, 28}.
- Συστηματική απώλεια της οστικής πυκνότητας στις γνάθους λόγω οστεοπόρωσης μπορεί να παρέχει ένα σύστημα ξενιστή που είναι ολοένα και πιο ευαίσθητο στη λοιμώδη καταστροφή του περιοδοντικού ιστού²⁹.
- Επιπρόσθετοι παράγοντες κληρονομικοί, περιβαλλο-

ντικοί, συμπεριφορικοί, οι οποίοι είναι κοινοί και στις δύο παθολογικές καταστάσεις³⁰.

Συγκεκριμένα:

Η περιοδοντίτιδα είναι φλεγμονώδης νόσος των σπηρικών ιστών του δοντιού στην οποία εμπλέκονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ των βιοϊστών που περιέχουν μικρόβια και άλλους μολυσματικούς παράγοντες και της ανοσοφλεγμονώδους απόκρισης του ξενιστή, οδηγώντας σε μεταβολές του συνδετικού ιστού και απορρόφηση του οστού^{31, 32}. Η αποτελεσματικότητα της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή εξαρτάται από αρκετούς εξωγενείς και ενδογενείς παράγοντες.

Η απώλεια οστού είναι ένα κεντρικό, κοινό χαρακτηριστικό της περιοδοντικής νόσου και της οστεοπόρωσης, τα δε αποτελέσματα και στις δύο είναι παρόμοια³³.

Ο υποκείμενος μηχανισμός της αυξημένης οστικής απορρόφησης και στις δύο νόσους κατευθύνεται από συστηματική ή τοπική οστεοκλαστική δραστηριότητα και τις τοπικές επιδράσεις κυττάρων και κυτοκινών³⁴⁻³⁶. Η υπερβολική οστεοκλαστική δραστηριότητα είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό των χρόνιων φλεγμονωδών διεργασιών, όπως είναι η περιοδοντική νόσος.

Το ρυθμιστικό μονοπάτι του οστικού μεταβολισμού RANKL-OPG-RANK

Ο κύριος παράγοντας που ελέγχει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών είναι το σύστημα των κυτοκινών **RANK** (Receptor activator of NF-κB) και **RANKL** (Receptor Activator of Nuclear factor (NF) κB Ligand). Ο RANK ως μέλος της υπεροικογένειας του TNF (Tumor Necrosis Factor) υποδοχέα είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου I. Αποτελεί το σηματοδοτικό υποδοχέα του RANKL και η έκφρασή του ρυθμίζεται από φλεγμονώδεις κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες του μικροπεριβάλλοντος του οστού³⁷. Η κυτοκίνη RANKL είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου II και θεωρείται ουσιαστικός παράγοντας σχηματισμού οστεοκλαστών, όντας υπεύθυνη για τη μετατροπή των προ-οστεοκλαστών σε ώριμους οστεοκλάστες, για την ενεργοποίηση και την επιβίωσή τους, συντελώντας κατά αυτό τον τρόπο στη διαδικασία της οστικής απορρόφησης και της οστικής απώλειας.

Η αλληλεπίδραση του RANKL και του RANK συντονίζεται από την οστεοπροτεγερίνη (OPG), μέλος της οικογένειας των TNF υποδοχέων, που παράγεται από τους οστεοβλάστες καθώς και από τα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Η OPG ασκεί ρυθμιστικό ρόλο στην οστική μάζα μέσω αναστολής της διαφοροποίησης και ενεργοποίησης των οστεοκλαστών³⁸. Διαμεσολαβεί και παρεμποδίζει την αλληλεπίδραση RANK/RANKL με τη δέσμευσή της στην κυτοκίνη RANKL³⁹. Μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της περιοδοντικής νόσου, είναι πιθανό να έχουν ως στόχο τους τη ρύθμιση του άξονα RANK-RANKL-OPG⁴⁰.

Ο ρόλος των οιστρογόνων στον οστικό μεταβολισμό

Τα οιστρογόνα (όπως και τα ανδρογόνα) ρυθμίζουν τον κύκλο εργασιών της αναδιαμόρφωσης των οστών άμεσα μέσω των επιπτώσεων επί των οστεοβλαστών και οστεο-

κλαστών και έμμεσα ρυθμίζοντας την παραγωγή των κυτοκινών.

Δράση των οιστρογόνων στα επίπεδα έκφρασης του RANKL

Έχει διαπιστωθεί από μελέτες ότι ο RANKL επάγει την οστεοκλαστογένεση απουσία των κυττάρων του στρώματος. Τα οιστρογόνα καταστέλλουν τη δράση του RANKL με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η διαφοροποίηση των πρόδρομων μορφών των οστεοκλαστών προς ώριμους οστεοκλάστες⁴¹. Οι Eghbali-Fatourech και συν. έδειξαν ότι η αύξηση της RANKL είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής για την υποβάθμιση του οστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες⁴².

Δράση των οιστρογόνων στην έκφραση της OPG

Η ανεπάρκεια των οιστρογόνων ελαττώνει την έκφραση της OPG⁴³.

Δράση των οιστρογόνων στην έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών, αυξητικών παραγόντων

Η απουσία οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση προκαλεί αυξημένη παραγωγή αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων όπως του αποικιακού διεγερτικού παράγοντα των μακροφάγων (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF), των προφλεγμονωδών κυτοκινών ιντερλευκίνης-1 (IL-1)⁴⁴ και ιντερλευκίνης-6 (IL-6) καθώς και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF) από τα κύτταρα του στρώματος, τα μονοκύτταρα και τα κύτταρα του λεμφικού ιστού. Η αυξημένη έκφραση αυτών των παραγόντων είναι πιθανό να διεγείρει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων μυελοειδών κυττάρων προς οστεοκλάστες⁴⁵.

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι μία προφλεγμονώδης κυτοκίνη της οποίας οι τιμές αυξάνουν σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Είναι ένας ισχυρός μεσολαβητής των φλεγμονωδών διαδικασιών, και μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεια τόσο της περιοδοντίτιδας όσο και της οστεοπόρωσης, εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων IL-6 που σχετίζονται με την ηλικία⁴⁶⁻⁴⁸. Μετά την εμμηνόπαυση, τα επίπεδα IL-6 είναι αυξημένα, ακόμη και σε απουσία φλεγμονής. Πάντως, μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η διαφοροποίηση των επιπέδων IL-6 δεν είναι ο βασικός μηχανισμός μέσω του οποίου η έλλειψη οιστρογόνων προκαλεί την οστική απώλεια⁴⁹.

Επίσης, έχει αναφερθεί ότι όταν υπάρχει λοίμωξη με Gram-αρνητικά μικρόβια, η έλλειψη οιστρογόνων εμφανίζει συνεργική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό με τους λιποπολυσακχαρίτες, οδηγώντας σε αυξημένη οστική απορρόφηση σε θηλυκά ποντίκια⁵⁰.

Επιπλέον, οι χαμηλές συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης προτάθηκαν ως παράγοντες κινδύνου για την περιοδοντίτιδα, αφού κάτω από αυτές τις συνθήκες τα μονοκύτταρα ανταποκρίνονται άμεσα στην επίδραση των μικροβιακών λιποπολυσακχαριτών με αυξημένη παραγωγή IL-1α και IL-1β⁵¹.

Ο ρόλος άλλων συστηματικών παραγόντων στον οστικό μεταβολισμό

Τα γλυκοκορτικοειδή συμβάλλουν και αυτά στην ανάπτυξη

ξη οστεοπόρωσης επάγοντας την απόπτωση των οστεοβλαστών. Η παραθορμόνη προκαλεί ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και έντονη οστική απορρόφηση. Αντίθετη δράση έχει η καλσιτονίνη η οποία αναστέλλει την δραστηριότητα των οστεοκλαστών⁵².

Κοινοί παράγοντες κινδύνου και στις δύο νόσους

- Η προχωρημένη ηλικία⁵³
- Το οικογενειακό ιστορικό²⁹
- Η έλλειψη οιστρογόνων στις γυναίκες, που αυξάνει τον κίνδυνο τόσο για στοματική όσο και για συστηματική οστεοπενία⁵⁴
- Το κάπνισμα^{29, 54}

Διασταύρωση συγχρονικών και διαχρονικών μελετών

Πολλές μελέτες έχουν αναφερθεί σε συσχέτιση μεταξύ οστεοπόρωσης και περιοδοντικής νόσου και σε συσχέτιση μεταξύ χαμηλής οστικής πυκνότητας και απώλειας φατνιακού οστού και δοντιών^{26, 29, 48, 55}. Υπάρχουν, όμως, και μελέτες που δεν βρήκαν συσχέτιση αλλά αυτές εκπονήθηκαν γενικά σε νεότερους πληθυσμούς²⁹. Παράλληλα, ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι η οστεοπόρωση δεν είναι ένας αιτιώδης παράγοντας στην ανάπτυξη μέτριας ως σοβαρής χρόνιας περιοδοντίτιδας⁵⁶.

Οι περισσότερες διαθέσιμες μελέτες είναι συγχρονικές και συνεπώς, δεν μπορεί να εκτιμηθεί η χρονική συσχέτιση μεταξύ περιοδοντίτιδας και οστεοπόρωσης.

Τα αντιφατικά αυτά ευρήματα ενδεχομένως οφείλονται και σε περιορισμούς αυτών των μελετών, όπως ο μικρός αριθμός δείγματος, το γεγονός ότι δεν έχουν ληφθεί επαρκώς υπόψη επιβαρυντικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα και η χρήση ορμονών μετά την εμμηνόπαυση ούτε η περιοδοντική θεραπεία²⁹. Έτσι, προς το παρόν οι συσχετισμοί μεταξύ οστεοπόρωσης και περιοδοντικής νόσου θεωρούνται ως μη επαρκώς τεκμηριωμένοι και απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την τεκμηρίωση αιτιώδους σχέσης μεταξύ των δύο νόσων.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΥ

1. ΣΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τα οστεοπορωτικά άτομα στην πλειοψηφία τους το αγνοούν. Μέχρι τώρα, η διάγνωση γίνεται, κυρίως, με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας (Dual X-ray absorptiometry, DXA), όμως το υψηλό κόστος της εξέτασης και η περιορισμένη πρόσβαση σε αυτήν οδήγησε στην αναζήτηση μιας εύκολης μεθόδου, με σκοπό τη διάγνωση της οστεοπόρωσης σε πρώιμο στάδιο.

Μελέτες υποστηρίζουν ότι ο οδοντίατρος έχει σήμερα τη δυνατότητα να εντοπίσει άτομα που πιθανόν πάσχουν από οστεοπόρωση και το αγνοούν, και να τα παραπέμψει για περαιτέρω εργαστηριακές εξετάσεις και διάγνωση από τον αρμόδιο ιατρό. Μπορεί να υποπτευθεί την οστεοπόρωση πριν την ανάπτυξη κατάγματος και να διερευνήσει κατά πόσο αυτή επηρεάζει το στοματογναθικό σύστημα. Από μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η χρήση κλινικών ερωτηματολογίων που προσπαθούν να εντοπίσουν εκείνους που έχουν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για τη νόσο συμβάλλει στη διάγνωση της οστεοπόρωσης κα-

θώς επίσης συμβάλλει η ανάλυση της αραίωσης δοκιδίων συστημάτων του σπογγώδους οστού και η λέπτυνση του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου που συχνά παρατηρούνται στις πανοραμικές ακτινογραφίες⁵⁷.

Όπως κάθε διάγνωση, έτσι και η διάγνωση της οστεοπόρωσης των γνάθων, προκύπτει μετά τη λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού, την κλινική εξέταση και τους απαιτούμενους ακτινογραφικούς και λοιπούς εργαστηριακούς ελέγχους.

Ιστορικό

Η λήψη και η ενδελεχής μελέτη ενός λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού έχει βασική θέση, καθώς πιστεύεται ότι κατευθύνει προς την ορθή διάγνωση. Επιπλέον για την ανίχνευση της νόσου έχουν αναπτυχθεί ειδικά ερωτηματολόγια τα οποία έχουν βασισθεί στα συμπτώματα της οστεοπόρωσης.

Μεταξύ των ερωτηματολογίων που έχουν χρησιμοποιηθεί αναφέρονται:

- Το ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για την Οστεοπόρωση (Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis. QUALEFFO). Αφορά σε άτομα με εγκατεστημένη οστεοπόρωση και ακόμη περισσότερο σε άτομα που έχουν στο ιστορικό τους ένα κάταγμα σπονδυλικής στήλης λόγω οστεοπόρωσης. Αποτελείται από 7 ομάδες ερωτήσεων.
- Το ερωτηματολόγιο της Μεσογειακής Μελέτης για την Οστεοπόρωση (Mediterranean Osteoporosis Study. MEDOS). Αφορά σε άτομα με εγκατεστημένη οστεοπόρωση που διατρέχουν κίνδυνο κατάγματος του ισχίου λόγω οστεοπόρωσης. Αποτελείται από 19 ομάδες ερωτήσεων⁵⁸.

Κλινική εξέταση

Ούλα ερυθματώδη, γυαλιστερά που ματώνουν εύκολα, αυξημένα ποσοστά οδοντικής τερηδόνας, περιοδοντίτιδα, εύσειστα δόντια, απώλεια μεγάλου αριθμού δοντιών, απορροφημένες φατνιακές ακρολοφίες που δεν μπορούν να ανεχθούν τεχνητές οδοντοστοιχίες και μια γενική δυσανεξία που συνδυάζεται με αλλοιωμένη γεύση θεωρείται ότι μπορούν να είναι συμπτώματα οστεοπόρωσης των γνάθων⁵⁹⁻⁶¹.

Ακτινογραφικά ευρήματα

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης των γνάθων απαιτεί να προσδιοριστεί η οστική πυκνότητα (BMD), η περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα (BMC) και η μικροαρχιτεκτονική δομή των οστών των γνάθων, χρησιμοποιώντας ειδικά κατασκευασμένους σαρωτές των οστών των γνάθων και την ανάπτυξη μιας αντίστοιχης σειράς των φυσιολογικών τιμών BMC / BMD για τους νέους ενήλικες σε σχέση με το φύλο, όπως και σε άλλες περιοχές του σκελετού⁶⁰.

Τα τελευταία χρόνια, όμως, η ιδέα της εκμετάλλευσης των πολλών και συχνών ακτινογραφιών που λαμβάνονται καθημερινά στην οδοντιατρική πράξη, κερδίζει έδαφος. Καθώς η πλειονότητα των ακτινογραφιών αυτών πραγματοποιούνται στα ιατρεία σε άτομα προχωρημένης ηλικίας και το κόστος τους συγκριτικά με άλλες μεθόδους

είναι ιδιαίτερα χαμηλό, αποτελούν ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο στην προσπάθεια για τη μελέτη της δομής των οστών των γνάθων καθώς ακόμη και για την πρώιμη διάγνωση των μεταβολικών τους νόσων. Στόχος είναι να δίνεται η δυνατότητα μέσα από οδοντιατρικές πανοραμικές και περιακρορριζικές ακτινογραφίες να εντοπίζονται ασθενείς με χαμηλή οστική πυκνότητα, άτομα δηλαδή υποψήφια για εκδήλωση της οστεοπόρωσης^{62-65, 66}. Πρόσφατες έρευνες αναδεικνύουν τη μεγάλη συμβολή που μπορεί να έχει ο οδοντίατρος στον εντοπισμό ατόμων με αρχόμενο στάδιο οστεοπόρωσης, παρατηρώντας μόνο το σπογγώδες οστό (ποιότητα) στη περιοχή των προγομφίων των γνάθων και το συμπαγές πέταλο (ποσότητα) της κάτω γνάθου στις οδοντιατρικές ακτινογραφίες (περιακρορριζική και πανοραμική).

Η ακτινογραφική εκτίμηση του φατνιακού δοκιδώδους μπορεί να αποτελέσει έναν κλινικό δείκτη της BMD⁶⁷⁻⁶⁹.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η κάτω γνάθος έχει πυκνότερο και παχύτερο συμπαγές πέταλο από την άνω. Το συμπαγές πέταλο και των δύο γνάθων τείνει προς τα πίσω να γίνει λεπτότερο και περισσότερο πορώδες. Το σπογγώδες οστό είναι πυκνότερο στην κάτω από ό,τι στην άνω γνάθο, όπως και στις πρόσθιες περιοχές συγκριτικά με τις οπίσθιες, αν και έχει παρατηρηθεί μεγάλο εύρος αποκλίσεων.

Η οστεοπόρωση στην πανοραμική ακτινογραφία απεικονίζεται ως λέπτυνση του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου και μία γενικευμένη αραίωση του σπογγώδους οστού των γνάθων. Το κάτω γναθιαίο συμπαγές πέταλο μπορεί να δείχνει αλλαγές που κυμαίνονται από:

- Φυσιολογικές, όταν τα ενδοστικά συμπαγή όρια είναι ομαλά και οξυαίχμα στις δύο πλευρές
- Μέτρια ή προχωρημένη διάβρωση του κάτω συμπαγούς πετάλου
- Σοβαρή διάβρωση και παρουσία ενδοστικών φλοιωδών υπολειμμάτων και πόρωση του κάτω γναθιαίου συμπαγούς πετάλου⁶³.

Μία από τις πρώτες μελέτες συσχέτισης της οστεοπόρωσης με μειωμένη οστική πυκνότητα των γνάθων ήταν από τους Groen και συν. το 1960⁷⁰.

Αρκετοί ερευνητές κατέδειξαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου στις πανοραμικές ακτινογραφίες και της οστικής πυκνότητας του σκελετού γενικά, όπως στην σπονδυλική στήλη και στο μηριαίο, των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού και του κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων⁷¹. Σημειώτεον ότι οι βασικές περιοχές των πανοραμικών ακτινογραφιών που αξιολογούνται για την συσχέτιση με την οστεοπόρωση, είναι το κατώτερο μέρος του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου (μια περιοχή του συμπαγούς οστού κατά μήκος του κάτω χείλους της κάτω γνάθου) και το δοκιδώδες οστό αμέσως πάνω από αυτό⁷².

Οι αρχικές μελέτες βασίσθηκαν στην οπτική παρατήρηση/αξιολόγηση από οδοντιάτρους, του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου σε πανοραμικές ακτινογραφίες ασθενών διαγνωσμένων με οστεοπόρωση (κατόπιν μέτρησης της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και του αυχένα του μηριαίου ο-

στού). Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι η πανοραμική ακτινογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κλινική οδοντιατρική πράξη για τον εντοπισμό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με χαμηλή οστική πυκνότητα γνάθων που χρειάζεται να υποβληθούν σε περαιτέρω έλεγχο^{62, 73, 74}. Ωστόσο, χρειάζεται μεγάλη προσοχή στη διεξαγωγή της μέτρησης⁷⁵. Διαπιστώθηκε ότι η επαναλαμβανόμενη οπτική παρατήρηση από οδοντιάτρους δεν είχε πάντα τα ίδια αποτελέσματα και για να έχει αξία η μέτρηση πρέπει να πραγματοποιείται αυτομάτως με ανάλυση υπολογιστή⁷⁵.

Άλλες μελέτες χρησιμοποίησαν τον ηλεκτρονικό υπολογιστή για την αυτόματη μέτρηση του ύψους του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου στην περιοχή του γενειοακού τρήματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Το ύψος του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου, προσφέρεται ένα απλό, μετρήσιμο χαρακτηριστικό, το οποίο, κατ' αρχήν, παρέχει ένα ποσοτικό χαρακτηριστικό που μπορεί να συγκριθεί με την οστική πυκνότητα. Αυτό πρέπει να μετρηθεί προσεκτικά σε μια σταθερή θέση. Δεδομένου ότι υπάρχουν λίγα σταθερά απεικονιζόμενα σημεία στην πανοραμική ακτινογραφία, επιλέχθηκε το γενειοακό τρήμα. Αποτελέσματα μελετών έδειξαν ότι τέτοια αυτόματη μέτρηση με τον υπολογιστή μπορεί να είναι χρήσιμη για τον εντοπισμό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με υποψία χαμηλής σκελετικής οστικής πυκνότητας⁷⁶.

Με βάση αυτά τα δεδομένα, λοιπόν, για τον εντοπισμό ασθενών υποψήφιων για την εμφάνιση οστεοπόρωσης, αναπτύχθηκαν διάφορα λογισμικά. Ανάλογα με το προτεινόμενο λογισμικό τα ακτινολογικά ευρήματα σε περιοχές στόχους του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου αξιολογούνται είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλες μεταβλητές κινδύνου.

Στα πλαίσια μίας πολυκεντρικής μελέτης για τη διερεύνηση των διαφόρων πτυχών της σχέσης μεταξύ οδοντιατρικών ακτινογραφιών και του κινδύνου εμφάνισης οστεοπόρωσης, αναπτύχθηκε το έργο OSTEODENT. Στις έρευνες συμμετείχαν πέντε Ευρωπαϊκά Πανεπιστημικά Ιδρύματα. Το Πανεπιστήμιο του Manchester στη Βρετανία, που είχε και τον συντονισμό του προγράμματος, το Πανεπιστήμιο της Leuven στο Βέλγιο, το Πανεπιστήμιο του Malmo στη Σουηδία, το Πανεπιστήμιο του Πανεπιστήμιο του Amsterdam, στην Ολλανδία, καθώς και η Κλινική Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος της Οδοντιατρικής Σχολής Αθηνών, υπό τη διεύθυνση του Καθηγητή κ. Κ. Τσιχλάκη. Υπεύθυνη της ερευνητικής ομάδας από ελληνικής πλευράς ήταν η Καθηγήτρια κ. Κ. Καραγιάννη.

Η ανάπτυξη του λογισμικού βασίστηκε στα δεδομένα ερευνών που έχουν δείξει ότι: Η οστική πυκνότητα στην κάτω γνάθο σχετίζεται με την οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη, στην κεφαλή του μηριαίου οστού και στον βραχίονα. Το ύψος του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου φαίνεται να σχετίζεται με αλλαγές της οστικής πυκνότητας του υπόλοιπου σκελετού. Το πάχος του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου φαίνεται να μειώνεται σε άτομα με οστεοπόρωση. Παρατηρείται συχνότερα διάβρωση του έσω ορίου του συμπαγούς πετάλου σε ασθενείς με οστεοπόρωση σε σύγκριση με μη οστεο-

πορωτικά άτομα⁷⁷.

Ως δείκτης OSTEODENT ορίστηκε μία προβλεπόμενη πιθανότητα οστεοπόρωσης που προέρχεται από συνδυασμό αυτοματοποιημένης ανάλυσης μιας οδοντιατρικής πανοραμικής ακτινογραφίας και κλινικής πληροφορίας⁷⁸. Στα πλαίσια των διαφόρων σχετικών μελετών βρέθηκε ότι η αυτοματοποιημένη μέτρηση του εύρους του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου σε πανοραμικές ακτινογραφίες μπορεί να διαγνώσει οστεοπόρωση του σκελετού με καλή διαγνωστική ικανότητα και επαναληψιμότητα⁷⁹. Επίσης, ότι ο δείκτης OSTEODENT έχει αξία στην πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος του ισχίου, ωστόσο περαιτέρω έρευνα απαιτείται προκειμένου να επιβεβαιωθεί αυτό το εύρημα και να εξεταστεί τη σκοπιμότητα χρήσης της στην πρωτοβάθμια οδοντιατρική φροντίδα⁷⁸.

Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι οι οδοντίατροι έχουν ρόλο στην ανεύρεση και παραπομπή ασθενών με υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη οστεοπόρωσης. Μελέτες μάλιστα αναφέρουν ότι κατά την αξιολόγηση των πανοραμικών ακτινογραφιών, πρέπει να παραπέμπονται για περαιτέρω διερεύνηση οστεοπόρωσης, μόνον οι ασθενείς των οποίων το εύρος του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου είναι <3mm^{80, 81}. Η δε διαγνωστική ικανότητα για οστεοπόρωση σε νέες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες βρέθηκε να αυξάνει όταν σε συνδυασμό με το test του εύρους του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου χρησιμοποιηθεί και το test OSIRIS (OSIRIS: osteoporosis index of risk, με βάση παράγοντες όπως ηλικία, βάρος σώματος, ορμονική θεραπεία οστεοπόρωσης και ιστορικό καταγμάτων οστών)^{81, 82}.

Μελέτες έχουν αξιολογήσει επίσης την διαγνωστική ακρίβεια στην ανίχνευση της εμφάνισης οστεοπόρωσης μέσω των ενδοστοματικών περιακρορριζικών ακτινογραφιών στην άνω και κάτω γνάθο στη περιοχή των προγομφίων. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας του ισχίου και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης που ακολούθησε έδειξε ότι η περιακρορριζική ακτινογραφία στην περιοχή των προγομφίων μπορεί επίσης να αποτελεί μέθοδο ανίχνευσης γυναικών με κίνδυνο εκδήλωσης οστεοπόρωσης^{83, 84}.

Συνοψίζοντας, ο οδοντίατρος στην καθ' ημέραν κλινική πράξη μπορεί με τη μελέτη των περιακρορριζικών και των πανοραμικών ακτινογραφιών και τη συνεκτίμηση του ιστορικού να θέσει βάσιμα την υποψία ύπαρξης οστεοπόρωσης και να παραπέμψει τον ασθενή του για περαιτέρω διερεύνηση και αντιμετώπιση.

2. ΣΤΗΝ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Οι οστεοπορωτικοί ασθενείς συχνά έχουν σημαντικές οδοντιατρικές ανάγκες και η πτωχή στοματική υγεία μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη συστηματική τους υγεία. Είναι επιβεβλημένο οι οδοντίατροι να γνωρίζουν τα συμπτώματα και τις ανάγκες οδοντιατρικής περιθαλψης των ατόμων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να νοσήσουν από οστεοπόρωση ή είναι ήδη οστεοπορωτικοί ασθενείς.

Στους οδοντιατρικούς ασθενείς, όταν ανιχνεύονται πα-

ράγοντες κινδύνου, αλλά και σ' αυτούς που έχουν ήδη εκδηλα κλινικά εγκατεστημένο το νόσημα και δεν το γνωρίζουν, προτείνεται έλεγχος (κλινικός και παρακλινικός) και παραπομπή στον ορθοπαιδικό για την τελική διάγνωση και αντιμετώπιση στην οποία πιθανώς συμπεριλαμβάνεται και ενίσχυση της πρόσληψης Ca με την διατροφή. Από την πλευρά της οδοντιατρικής περίθαλψης, η σχολαστική στοματική υγιεινή και η διατήρηση των δοντιών είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση υψηλής οστικής μάζας και την απρόσκοπτη λειτουργία του στοματογναθικού συστήματος. Επιπλέον η διατήρηση της φυσικής οδοντοφυΐας βοηθά την καλύτερη διατροφή τους⁸⁵. Αντιθέτως, πτωχή στοματική υγεία σε αυτόν τον πληθυσμό μπορεί να συμβάλλει σε αυξημένη θνησιμότητα και μειωμένη ποιότητα ζωής⁸⁶. Άνθρωποι με χρόνιες διαταραχές και πτωχή στοματική υγιεινή έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης περιστασιακών λοιμώξεων όπως πνευμονία⁸⁷ καθώς και ανάπτυξης ξηροστομίας προκαλούμενης από φάρμακα⁸⁸.

Για την αντιμετώπιση της ξηροστομίας, συνιστάται η συχνή κατανάλωση νερού, τεχνητά υποκατάστατα σιέλου, τσίχλες χωρίς ζάχαρη, δισκία ξυλιτόλης^{89,91}, χρήση φθοριούχου οδοντόκρεμας και γέλης για την πρόληψη της τερηδόνας⁹⁰ καθώς και στοματοπλύσεις με διαλύματα χλωρεξιδίνης για τη μείωση της πλάκας και την πρόληψη της τερηδόνας ρίζας⁸⁹.

Η σχολαστική εκτίμηση της προσθετικής αποκατάστασης που ενδείκνυται σε εξατομικευμένο επίπεδο είναι επιβεβλημένη στοχεύοντας στη διατήρηση της οστικής μάζας πρωτίστως και στην εξάλειψη χρόνιων ερεθισμών των υποκείμενων ιστών και των αλλαγών των βλεννογόνων της στοματικής κοιλότητας που παρατηρούνται στους οστεοπορωτικούς ασθενείς⁸⁹. Η μέτρηση της BMC / BMD κρίνεται επίσης σκόπιμο να γίνεται σε νωδούς οστεοπορωτικούς ασθενείς⁹².

Η τοποθέτηση ολικών οδοντοστοιχιών συμβάλλει στην ταχύτερη απορρόφηση της φατνιακής ακρολοφίας και ιδιαίτερα στις περιπτώσεις κακής κατασκευής ή πολύχρονης χρήσης⁹², με ταχύτερη απορρόφηση του οστού της κάτω γνάθου για τους λόγους που ήδη έχουν αναφερθεί, αλλά και επειδή οι δυνάμεις φόρτισης που ασκούνται κατά τη μάσηση κατανέμονται και στην σκληρή υπερώα²².

Ιδιαίτερα επιβαρυντικός είναι ο συνδυασμός μερικής οδοντοστοιχίας κάτω γνάθου ελευθέρων άκρων και ολικής άνω γνάθου. Τα κάτω πρόσθια δόντια ασκούν συνεχή τραυματική φόρτιση της άνω φατνιακής ακρολοφίας με συνέπεια την αυξημένη απορρόφηση της άνω φατνιακής ακρολοφίας αντίστοιχα στην πρόσθια περιοχή⁹³.

Η χρήση οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων συμβάλλει στη διατήρηση της ακεραιότητας της φατνιακής ακρολοφίας, λόγω των θετικών φορτίων που σχετίζονται με τις επιπτώσεις τους στη γνάθο, αλλά διαδραματίζουν ακριβώς αντίθετο ρόλο στο οστό της αντίθετης γνάθου⁹². Όπως έχει αποδειχθεί ερευνητικά, η ποιότητα και η ποσότητα του οστού αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στην πρόγνωση της οστεοενσωμάτωσης των εμφυτευμάτων. Τροποποιημένοι βιολογικοί παράγοντες, καθώς και μεταβολές των μηχανοβιολογικών παραγόντων αλλά

και μεταβολές στη μικροαρχιτεκτονική του οστεοπορωτικού οστού, είναι δυνατόν να εμπλέκονται στον κίνδυνο αποτυχίας των εμφυτευμάτων σε οστεοπορωτικούς ασθενείς⁹⁴. Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας προκύπτει ότι η οστεοπόρωση φαίνεται ότι εμπλέκεται στο μηχανισμό επούλωσης του οστού μετά την τοποθέτηση εμφυτεύματος, χωρίς να αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για την τοποθέτηση εμφυτευμάτων και ότι η περίοδος επούλωσης που απαιτείται για οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων σε οστεοπορωτικούς ασθενείς είναι μεγαλύτερη. Η νόσος μεταβάλλει τις μηχανοβιολογικές ιδιότητες του οστού και ως εκ τούτου πιθανόν να επηρεάζει την αρχική σταθερότητα του εμφυτεύματος⁹⁵.

Επειδή οι κλινικές μελέτες σχετικά είναι περιορισμένες και με αντιφατικά αποτελέσματα, η εκτίμηση της επιτυχίας και παραμονής των εμφυτευμάτων σε οστεοπορωτικούς ασθενείς, είναι ένας τομέας που προσφέρεται για περαιτέρω έρευνα⁹⁵.

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Η φαρμακευτική θεραπεία για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης επηρεάζει το στοματογναθικό σύστημα ποικιλοτρόπως, ανάλογα με το είδος του σκευάσματος, την οδό, τη διάρκεια χορήγησης και διάφορους άλλους παράγοντες. Ορθοπαιδικοί και γναθοπροσωπικοί χειρουργοί που επεμβαίνουν σε ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή με διφωσφονικά για μεγάλες χρονικές περιόδους, αναφέρουν ότι το οστό υφίσταται δραστικές αλλαγές και μετατρέπεται σταδιακά σε πυκνό, συμπαγές, λιγότερο αγγειοβριθές και συχνά οστεοπετρωτικό⁹⁶.

Θεραπευτικά σχήματα τα οποία έχουν αποδειχθεί χρήσιμα στη διαχείριση της οστεοπόρωσης και πιθανόν να εμψυχώνουν κινδύνους για ορισμένες οδοντιατρικές θεραπείες είναι^{11, 97-101}:

1. **Διφωσφονικά:** Τα διφωσφονικά είναι μη ορμονικοί παράγοντες, συνθετικά παράγωγα, ανάλογα του πυροφωσφορικού οξέος και χαρακτηρίζονται χημικά από μία δομή φώσφορος-άνθρακας-φώσφορος (P-C-P) και δύο πλευρικές αλυσίδες προσαρτημένες στο άτομο του άνθρακα. Τα φάρμακα αυτά εμφανίζουν μεγάλη χημική συγγένεια με το ασβέστιο, έχουν τη δυνατότητα να συγκεντρώνονται εκλεκτικά στο οστό και επηρεάζουν την αναδιαμόρφωσή του¹⁰². Τα διφωσφονικά διακρίνονται σε μη αζωτούχα και σε αζωτούχα σκευάσματα (NBPs). Τα NBPs περιέχουν μία αζωτούχο ομάδα στο μόριό τους και θεωρούνται πιο δραστικά, μεταβολίζονται βραδέως και έχουν τη δυνατότητα να αθροίζονται μέσα στο οστό¹⁰³. Χορηγούνται per os και ενδοφλεβίως.

2. **Παραθορμόνη,** ανασυνδυασμένη ανθρώπινη [(rhPTH) preotact]: Οι φυσιολογικές δράσεις της παραθορμόνης (parathyroid hormone) περιλαμβάνουν διέγερση της οστικής παραγωγής με άμεσες επιδράσεις στα κύτταρα οστικής παραγωγής (οστεοβλάστες) αυξάνοντας εμμέσως την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και αυξάνοντας τη σωληναριακή επαναπορρόφηση του ασβεστίου και την απέκκριση φωσφορικών από τους νεφρούς.

Χορηγείται υποδορίως.

3. Τεριπαρατιδίη (Forsteo, rhPTH (Recombinant Human Parathyroid Hormone 1-34): Οστεοπαραγωγικός παράγοντας, είναι ανασυνδυασμένη ανθρώπινη παραθορμόνη. Η τεριπαρατιδίη, που αποτελείται από τα πρώτα 34 αμινοτελικά αμινοξέα (PTH 1-34), τα οποία αποτελούν και το δραστικό μέρος της παραθορμόνης, όταν χορηγείται μία φορά την ημέρα, αντί καταβολικής, έχει αναβολική δράση. Έχει άμεση δράση στους οστεοβλάστες, αυξάνοντας τον αριθμό τους και ελαττώνοντας την απόπτωσή τους αυξάνει και παρατείνει τη δραστηριότητά τους. Χορηγείται υποδορίως.

4. Δενοσουμάμπη (Denosumab Prolia 60mg): Ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα με μεγάλη συγγένεια και ειδικότητα με τον υποδοχέα RANKL προλαμβάνοντας την ενεργοποίηση του υποδοχέα του, του RANK, στην επιφάνεια των πρόδρομων οστεοκλαστών και των οστεοκλαστών. Η παρεμπόδιση της αλληλεπίδρασης RANKL/RANK αναστέλλει τον σχηματισμό, τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο την οστική απορρόφηση τόσο στα συμπαγή όσο και στα σπογγώδη οστά. Παράγεται με τροποποίηση του γενετικού κώδικα του κινέζικου hamster. Χορηγείται υποδορίως άπαξ κάθε 6 μήνες σε δόση 60mg.

5. Ραλοξιφένη (Evista 60 mg): Δρα στους οιστρογονικούς υποδοχείς ιστών. Ως ένας εκλεκτικός ρυθμιστής των οιστρογονικών υποδοχέων, έχει δράση είτε εκλεκτικού αγωνιστού είτε εκλεκτικού ανταγωνιστού στους ιστούς που ανταποκρίνονται στα οιστρογόνα. Δρα ως ένας αγωνιστής στα οστά και μερικώς στο μεταβολισμό της χοληστερόλης (μειώνει την ολική και την LDL-χοληστερόλη), αλλά δεν δρα στον υποθάλαμο, στην μήτρα ή στους μαστικούς αδένες. Συμβάλλει στη διατήρηση της οστικής πυκνότητας (σε κλινικές μελέτες με ασθενείς με οστεοπόρωση φαίνεται να συμβάλλει στην παραγωγή νέου οστού σε γυναίκες και άνδρες). Χορηγείται per os.

6. Βαζεδοξιφένη (bazedoxifene): Ανήκει στην κατηγορία ουσιών που είναι γνωστές ως εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων οιστρογόνων (SERMs). Η βαζεδοξιφένη δρα τόσο ως αγωνιστής υποδοχέων οιστρογόνων όσο και ως ανταγωνιστής υποδοχέων οιστρογόνων, ανάλογα με το κύτταρο και τον τύπο του ιστού και τα γονίδια - στόχους. Η βαζεδοξιφένη μειώνει την οστική απορρόφηση και τα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού στα προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα. Οι δράσεις αυτές στην οστική αναδόμηση οδηγούν σε αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD), η οποία, με τη σειρά της, συμβάλλει στην μείωση του κινδύνου καταγμάτων. Χορηγείται per os.

7. Ρανελικό στρόντιο (strontium ranelate): Αυξάνει τον οστικό σχηματισμό σε καλλιέργειες οστίτη ιστού, καθώς επίσης και την αντιγραφή των πρόδρομων οστεοβλαστών και τη σύνθεση κολλαγόνου σε καλλιέργειες οστικών κυττάρων και μειώνει την λύση και αφομοίωση των οστών μειώνοντας τη δράση διαφοροποίησης και οστικής λύσης και αφομοίωσης των οστεοκλαστών. Χορηγείται per os.

Ο οδοντίατρος θα πρέπει να είναι γνώστης των πιθανών παρενεργειών αυτών των φαρμάκων στο στοματογεννητικό

κό σύστημα, να ακολουθεί την κατάλληλη οδοντιατρική φροντίδα και να ενημερώνει τον ασθενή για τους κινδύνους ανάπτυξης στοματικών επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν από την χρήση τους. Ερωτήματα σχετικά με την αναγκαιότητα διακοπής της θεραπείας πρέπει να απαντηθούν από τον θεράποντα ιατρό ειδικότητας.

ΠΙΘΑΝΕΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ:

1. Εξαγωγές δοντιών - μικρές χειρουργικές επεμβάσεις

Ως παρενέργεια από την χορήγηση φαρμάκων με αντιοστεοκλαστική δράση έχει περιγραφεί εξαιρετικά καθυστερημένη και κακή επούλωση του φατνιακού οστού¹⁰⁴ μετά από σχετικά μικρές χειρουργικές επεμβάσεις, με ορατά ακτινογραφικά ενδοφατνιακά πέταλα. Κρίνεται σκόπιμη η ενημέρωση του ασθενούς για την πιθανότητα εμφάνισης πολύ σοβαρότερων ανεπιθύμητων παρενεργειών, όπως οστεονέκρωση¹⁰⁵.

Οστεονέκρωση γνάθων

Η χρήση διφωσφονικών και ορισμένων άλλων φαρμάκων που χορηγούνται για την θεραπεία της οστεοπόρωσης / οστεοπενίας έχουν συσχετιστεί με ένα μικρό κίνδυνο ανάπτυξης οστεονέκρωσης γνάθου⁹⁸, που συμβαίνει αυθόρμητα ή αφ' ότου ο ασθενής έχει υποβληθεί σε οδοντιατρική επέμβαση^{106, 107}. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς, πιστεύεται ότι η παρατεταμένη θεραπεία με αυτά τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει υπερβολική καταστολή της οστικής αναδιαμόρφωσης, η οποία οδηγεί σε μείωση του κανονικού ρυθμού επισκευής των οστών και ως εκ τούτου ευνοεί τη συσσώρευση μικροκακώσεων στο σκελετό με επακόλουθο την εμφάνιση των περιοχών με οστεονέκρωση¹⁰⁸.

Σύμφωνα με τα πορίσματα της βιβλιογραφίας το όφελος που προκύπτει από τη θεραπεία για την οστεοπόρωση αντισταθμίζει τον χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης της γνάθου.

Παράγοντες κινδύνου: Ο κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για οστεοπόρωση εξαρτάται από το είδος του σκευάσματος, την οδό και τη χρονική διάρκεια χορήγησης, τοπικούς και ανατομικούς παράγοντες, ύπαρξη συγχρόνως άλλης στοματικής ή γενικής νόσου, δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενούς, παράλληλη χορήγηση και άλλων φαρμάκων (κορτικοστεροειδή, χημικοθεραπευτικά), χρήση καπνού, ύπαρξη γενετικών παραγόντων (μονονουκλεοτιδικό πολυμορφισμοί SNPs)^{98, 109}.

Κλινική εικόνα - Διαφορική διάγνωση: Η βλάβη είναι συνήθως προϊούσα και ακολουθεί νέκρωση του υπερκείμενου βλεννογόνου, αποκάλυψη ενδοστοματικά νεκρωτικού οστού που δεν επούλωνεται για περισσότερο από 8 εβδομάδες, διάφορου μεγέθους από 1-2 mm έως αρκετά cm. Πιθανή είναι η ύπαρξη ενδοστοματικών ή εξωστοματικών συριγγίων¹⁰⁹. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την οστεοακτινονέκρωση, την οστεομυελίτιδα, τις πρωτοπαθείς ή τις μεταστατικές καρκινικές βλάβες και την πολλαπλή οστεϊνοοστική δυσπλασία (florid cemento-osseous dysplasia).

Η Έκθεση (position paper) της Αμερικανικής Εταιρείας



Εικόνα 2: Οστεονέκρωση στην περιοχή τραυματισμού από ολική οδοντοστοιχία σε ασθενή ηλικίας 75 ετών, που λάμβανε επί 2,5 έτη διφωσφονικά *per os* για οστεοπόρωση και έπασχε από αρρυθμικό σακχαρώδη διαβήτη.

Στοματικών και Γναθοπροσωπικών Χειρουργών *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)* ορίζει τρεις προϋποθέσεις για τη διάγνωση της οστεονέκρωσης από αντιοστεοκλαστικά φάρμακα: (α) χρήση αντιοστεοκλαστικών φαρμάκων παλαιότερα ή σύγχρονα, (β) αποκάλυψη οστού για διάστημα >8 εβδομάδων και (γ) απουσία ιστορικού ακτινοβόλησης των γνάθων ή προφανής μεταστατική νόσος στις γνάθους¹⁰⁹ (εικ. 2).

Μέτρα πρόληψης οστεονέκρωσης γνάθων και διαχείρισης των ασθενών

Η χορήγηση αντιοστεοκλαστικών φαρμάκων για την θεραπεία της οστεοπόρωσης απαιτεί μία διεπιστημονική προσέγγιση. Αυτή η προσέγγιση θα πρέπει να περιλαμβάνει συνεργασία θεράποντος ιατρού για την οστεοπόρωση με τον οδοντίατρο. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η έγκαιρη διάγνωση και έναρξη της κατάλληλης οδοντιατρικής θεραπείας μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης της γνάθου και παράλληλα οι ασθενείς απολαμβάνουν τα οφέλη από την άριστη στοματική υγεία¹¹⁰. Κρίνεται απαραίτητη επίσης η ενημέρωση του ασθενούς για πιθανή επιπλοκή και εμφάνιση οστεονέκρωσης της γνάθου, γεγονός που συμβαίνει, όμως, σε ποσοστά ιδιαίτερα χαμηλά¹⁰⁹.

Στρατηγικές διαχείρισης πριν από την έναρξη της αγωγής:

Πρέπει να γίνεται πλήρης κλινικός και ακτινογραφικός οδοντοστοματολογικός έλεγχος¹⁰⁹ και αντιμετώπιση σύμφωνα με το πρωτόκολλο των ασθενών που πρόκειται να ακτινοβοληθούν¹¹¹. Σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ενδοφλέβια διφωσφονικά, εφόσον οι συστηματικές συνθήκες το επιτρέπουν οι εξαγωγές πρέπει να γίνονται 14-21 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας ή γενικά τότε ώστε να απομένει επαρκές χρονικό διάστημα για οστική επούλωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας¹¹². Σημαντικό είναι να γίνει διδασκαλία σωστής στοματικής υγιεινής και εκμάθηση των ασθενών για αναγνώριση τυχόν συμπτωμάτων οστεονέκρωσης, με σκοπό να αναφερθούν εγκαίρως¹¹³. Αυτή η φροντίδα στοματικής υγείας πρέπει να συνεχιστεί επ' αόριστον¹¹⁴. Μελέτες έδειξαν σχεδόν τριπλάσια μείωση της συχνότητας εμφάνισης της οστεονέκρω-

σης σε ασθενείς όταν έχει προηγηθεί της έναρξης θεραπείας με αντιοστεοκλαστικά φάρμακα η εφαρμογή προληπτικών μέτρων από τον οδοντίατρο¹¹⁵.

Στρατηγικές διαχείρισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

Η διακοπή της θεραπείας για διαδικασίες οι οποίες περιλαμβάνουν οστική βλάβη σε ασθενείς που λαμβάνουν *per os* διφωσφονικά ή δenosουμάμπη (*denosumab*) υπήρξε πεδίο συνεχούς διαμάχης. Επίσης και η χρήση οστικών βιοχημικών δεικτών για την αξιολόγηση εμφάνισης δυσμενών επιπτώσεων, δεν έχει επιβεβαιωθεί¹¹⁶⁻¹¹⁸ και δεν συνιστάται¹⁰⁹, αν και υποστηρίζεται η εξακολούθηση της έρευνας σχετικά (C-τελοπεπτιδιο/δείκτης οστεόλυσης, και αμινοτελικό πεπτιδιο προκολλαγόνου /δείκτης οστεοπαραγωγής)^{109, 115, 119, 120}.

Σήμερα δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά μεταβάλλει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης της γνάθου σε ασθενείς μετά από εξαγωγή δοντιού. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για να υποστηρίξουν τα οφέλη από την διακοπή του φαρμάκου και ιδιαίτερα όσον αφορά την διακοπή του σε ασθενείς με παρατεταμένο ιστορικό έκθεσης (> 4 ετών)¹⁰⁹.

Οι Damm και Jones υποστηρίζουν ότι η πλήρης κατανόηση α. της οστικής ανακατασκευής και β. της φαρμακοκινητικής των αζωτούχων διφωσφονικών (NBP) που χρησιμοποιούνται ως θεραπευτική αγωγή κατά της οστεοπόρωσης, θα μπορούσε να είναι χρήσιμη για την ανάπτυξη μιας στρατηγικής διαχείρισης ασθενών που πρόκειται να χειρουργηθούν στις γνάθους και λαμβάνουν θεραπεία με διφωσφονικά¹²¹. Έλαβαν λοιπόν υπόψη ότι το 50% των αζωτούχων διφωσφονικών (NBP) συνδέεται στα οστά και το υπόλοιπο χωρίς να μεταβολισθεί αποβάλλεται από τα νεφρά. Επίσης ότι η κύρια αποθήκη του φαρμάκου είναι οι οστεοκλάστες που έχουν διάρκεια ζωής 2 εβδομάδες. Ως εκ τούτου, τα επίπεδα των διφωσφονικών θα είναι εξαιρετικά χαμηλά 2 μήνες μετά την *per os* λήψη της τελευταίας δόσης. Συνεπώς μια περίοδος 2 μηνών διακοπής του φαρμάκου θα πρέπει να είναι επαρκής πριν από την χειρουργική διαδικασία. Επιπλέον με αυτά τα δεδομένα η συνιστώμενη μετεγχειρητική περίοδος χωρίς διφωσφονικά θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 4 ως 8 μήνες για περισσότερη ασφάλεια. Ωστόσο, ένας ασθενής με οστεοπόρωση δεν μπορεί μείνει χωρίς θεραπεία για 8 μήνες, μέχρι δηλαδή την ολοκλήρωση της επούλωσης των οστών. Οι Damm και Jones πρότειναν ασφαλείς εναλλακτικές λύσεις με την τροποποίηση της αντιαπορροφητικής αγωγής. Προτεινόμενα σκευάσματα αντικατάστασης των διφωσφονικών πάντα σε συνεργασία με τον θεράποντα ιατρό είναι η δenosουμάμπη (*Prolia*), η τεριπαρατιδή. Παρόλα αυτά και οι Damm και Jones επισημαίνουν ότι η στρατηγική διαχείρισης που περιγράφεται στην μελέτη τους βασίζεται σε θεραπευτική υπόθεση, και δεν θα πρέπει να θεωρείται εγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς χωρίς περαιτέρω έρευνα¹²¹. Επί του παρόντος, η AAOMS θεωρεί κατάλληλη τη διαδικασία διακοπής των φαρμάκων, όπως αναφέρθηκε από Damm και Jones για ασθενείς "σε κίνδυνο" με ιστορικό παρατεταμένης έκθεσης (> 4 ετών). Ο κίνδυνος όμως από τη μακροχρόνια *per os* θεραπεία με

διφωσφονικά εξακολουθεί να είναι πεδίο έρευνας¹⁰⁹. Για πιθανή διάγνωση οστεονέκρωσης σε «πρώιμο στάδιο» προτείνεται συχνός οδοντιατρικός έλεγχος και λήψη πανοραμικής ακτινογραφίας κάθε 6-12 μήνες για πιθανά ακτινογραφικά ευρήματα οστεονέκρωσης¹²².

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά per os για λιγότερο από 4 χρόνια και δεν έχουν κλινικούς παράγοντες κινδύνου, δεν απαιτείται καμία τροποποίηση ή καθυστέρηση σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση¹²³. Στους ασθενείς που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία αν έχουν λάβει ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή ή αντιαγγειογόνα φάρμακα, εφόσον οι συστηματικές συνθήκες το επιτρέπουν, προτείνεται να διακόψουν την αγωγή με τα διφωσφονικά για τουλάχιστον δύο μήνες πριν από την χειρουργική επέμβαση. Η επανέναρξη της αγωγής με τα διφωσφονικά θα πρέπει να ξεκινήσει μετά την οστική επούλωση^{109, 124}.

Η διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά δεν αναθεωρήθηκε στην Έκθεση AAOMS

2014. Σχετικές προτάσεις έχουν δοθεί στην Έκθεση AAOMS 2009¹¹² και περιγράφονται παρακάτω.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών αντενδείκνυται οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση ή περιοδοντική θεραπεία (εκτός από την αποτρύγωση) ή ορθοδοντική θεραπεία^{101, 112}. Επιτρέπονται η τοπική αναισθησία, εμφράξεις, υπερουλική παρασκευή δοντιών και προσθετική αποκατάσταση αυτών, ατραυματική ενδοδοντική θεραπεία^{101, 112}. Σε αναγκαία εξαγωγή δοντιού κατά τη διάρκεια της αγωγής προτείνεται η κάλυψη του ασθενούς με ισχυρή αντιβίωση, η διενέργεια της επέμβασης κατά το δυνατόν ατραυματικά, η χρήση μετεγχειρητικά αντιμικροβιακών διαλυμάτων χλωρεξιδίνης και η στενή παρακολούθηση του ασθενούς^{101, 111, 125}.

Προληπτικά σε όλες τις ανωτέρω κατηγορίες ασθενών με κίνδυνο ανάπτυξης οστεονέκρωσης προτείνεται η πλήρης σύγκλιση του χειρουργικού πεδίου, που μειώνει αποτελεσματικά αυτόν τον κίνδυνο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3
Στάδια και Στρατηγικές Θεραπείας Ασθενών με Οστεονέκρωση

ΣΤΑΔΙΟ	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
Κατηγορία ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο (ιστορικό θεραπείας per os ή ενδοφλέβια με διφωσφονικά)	Δεν παρατηρείται εμφανές νεκρωτικό οστό	Ενημέρωση των ασθενών, για πιθανό κίνδυνο ανάπτυξης οστεονέκρωσης, εκμάθηση για αναγνώριση τυχόν συμπτωμάτων. Καμία θεραπεία. Περιοδικός έλεγχος.
0 Προστέθηκε με την Έκθεση AAOMS 2009. Ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε αντιαπορροφητικό παράγοντα	Κλινικά δεν παρατηρείται νεκρό εκτεθειμένο οστό. Υπάρχουν μη ειδικά κλινικά ευρήματα (κινητικότητα των δοντιών μη σχετιζόμενη με χρόνια περιοδοντική νόσο, περιακρορριζικό ή περιοδοντικό συρίγγιο που δεν σχετίζεται με νέκρωση του πολφού που έχει προκληθεί από τερηδόνα, τραύμα ή αποκαταστάσεις), ακτινολογικές αλλοιώσεις και τα συμπτώματα. Ακτινογραφικά ευρήματα: απώλεια φατνιακού οστού, αλλαγές στο δοκιδώδες, περιοχές με οστεοσκλήρυνση του φατνιακού οστού, πύκνωση του περιοδοντικού συνδέσμου, πιθανές ενδείξεις της νόσου.	Συμπτωματική θεραπεία. Συντηρητική διαχείριση τοπικών παραγόντων (τερηδόνα, περιοδοντική νόσος). Συστηματική διαχείριση (αναλγητικά για το χρόνιο πόνο, έλεγχο της φλεγμονής με αντιβιοτικά). Στενή παρακολούθηση για πιθανή εξέλιξη σε ανώτερο στάδιο, όταν υπάρχουν ακτινογραφικές ενδείξεις.
I	Εκτεθειμένο νεκρωτικό οστό, σε ασθενείς που είναι ασυμπτωματικοί και δεν έχουν ενδείξεις φλεγμονής, πιθανά ακτινογραφικά ευρήματα, όπως αναφέρονται στο στάδιο 0.	Χρήση αντισηπτικού στοματοπλύματος καθημερινά (χλωρεξιδίνη 0,12%). Παρακολούθηση ανά 3 μήνες. Εκπαίδευση ασθενούς και επανεξέταση των ενδείξεων για την συνέχιση της θεραπείας με διφωσφονικά. Δεν είναι απαραίτητη η άμεση χειρουργική θεραπεία.
II	Στην κλινική εικόνα του I σταδίου προστίθεται η λοίμωξη του βλεννογόνου/ιστών και πόνος. Πιθανά ακτινογραφικά ευρήματα όπως αναφέρονται στο στάδιο 0.	Συμπτωματική θεραπεία με από του στόματος αντιβιοτικά για 2 εβδομάδες ή μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξη και ο πόνος. Χρήση αντισηπτικού στοματοπλύματος. Καλλιέργεια των μικροβίων προκειμένου να προσαρμοσθεί αναλόγως το αντιβιοτικό σχήμα. Απομάκρυνση των νεκρών ιστών για την ανακούφιση του ερεθισμού των μαλακών ιστών και τον έλεγχο των λοιμώξεων
III	Εκτεθειμένο και νεκρωτικό οστό, που μπορεί να επεκτείνεται μέχρι το κάτω χείλος της κάτω γνάθου, το ζυγωματικό τόξο ή το ιγμόρειο της άνω γνάθου. Εξωστοματικά συρίγγια, επικοινωνία με ιγμόρειο ή ρινική. Παθολογικό κάταγμα ή οστεόλυση. Έντονος πόνος.	Χρήση αντισηπτικού στοματοπλύματος καθημερινά. Αντιβιοτική θεραπεία και έλεγχο του πόνου. Χειρουργικός καθαρισμός ή ακόμη και εκτομή της γνάθου. Κάλυψη της εκτεθειμένης περιοχής με νάρθηκα
Ανεξάρτητα σταδίου		Αφαίρεση ευκίνητων οστικών απολυμάτων, εξαγωγή των συμπτωματικών δοντιών που βρίσκονται σε υπόστρωμα οστεονέκρωσης.

Διαμορφωμένος βάσει των κατευθυντηρίων γραμμών της Έκθεσης AAOMS -2014

Αντιμετώπιση ασθενών με οστεονέκρωση:

Σκοπός είναι η αναστολή της επέκτασης, η αποδρομή της φλεγμονής και η ανακούφιση των ασθενών από τον πόνο^{101, 109, 126}. Σύμφωνα με την AAOMS, η οστεονέκρωση από διφωσφονικά, αφού σταδιοποιηθεί, αντιμετωπίζεται ανάλογα με τη σοβαρότητά της και η θεραπεία είναι κυρίως συντηρητική και συμπτωματική. Δεν υπάρχει ενιαία αποδεκτό πρωτόκολλο. Μετά από τη δημοσίευση της Έκθεσης AAOMS 2009¹¹² υπήρξαν αρκετές αναφορές για επιτυχή έκβαση της θεραπείας για όλα τα στάδια της οστεονέκρωσης των γνάθων (MRONJ)^{127, 128}, ακολουθώντας μία μη επιθετική θεραπευτική προσέγγιση εκτός των περιπτώσεων οστεονέκρωσης σταδίου III της νόσου ή των περιπτώσεων εκείνων για την εξάλειψη των γενεσιουργών αιτιών χειρουργικά^{129, 130}. Το τρέχον σύστημα ταξινόμησης της οστεονέκρωσης γνάθου (ONJ) περιλαμβάνει τα στάδια 0-III. Στο στάδιο 0 κλινικά δεν παρατηρείται νεκρό εκτεθειμένο οστό, γεγονός που καθιστά δύσκολη την εντόπιση, σε αντίθεση με τα επόμενα στάδια. Ακτινολογικά και ιστολογικά ευρήματα επιβεβαιώνουν την ύπαρξη οστεονέκρωσης σταδίου 0¹³¹. **Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι η οστεονέκρωση των γνάθων συνδέεται με ποικίλα φάρμακα πλέον των διφωσφονικών^{98, 131} καθώς επίσης ότι οι οδοντικές εξαγωγές δεν αποτελούν το αίτιο της οστεονέκρωσης των γνάθων¹³². Σε ασθενείς με οστεονέκρωση σταδίου 0 κρίθηκε αναγκαία η εξαγωγή δοντιών και χειρουργικού καθαρισμού του οστού, λόγω του κινδύνου μόλυνσης και δυνητικά αυξημένης επέκτασης της οστεονέκρωσης γνάθου.** Η χειρουργική παρέμβαση έγινε μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής για την οστεοπόρωση για 2 μήνες και κάλυψη του ασθενούς με αντιβίωση¹³³. Στον πίνακα 3 αναφέρονται τα στάδια και οι στρατηγικές θεραπείας ασθενών με οστεονέκρωση, σύμφωνα με στοιχεία της Έκθεσης AAOMS -2014.

2. Οδοντικά εμφυτεύματα

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι ο κίνδυνος των διφωσφονικών για την ανάπτυξη οστεονέκρωσης και την αποτυχία οστεοενσωμάτωσης εμφυτεύματος σε ασθενείς που τα λαμβάνουν από του στόματος μπορεί να είναι χαμηλός. Κρίνεται όμως σκόπιμο ακόμα και ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά per os για λιγότερο από 4 χρόνια και δεν έχουν κλινικούς παράγοντες κινδύνου, να ενημερώνονται για πιθανή μακροπρόθεσμη αποτυχία του εμφυτεύματος και κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης, που είναι όμως χαμηλός, εφόσον συνεχίζουν να λαμβάνουν αντιοστεοκλαστική αγωγή. Οι ανησυχίες αυτές βασίζονται σε πρόσφατες μελέτες που έχουν δείξει μακροχρόνια εξασθενημένη σταθερότητα του εμφυτεύματος. Επιπλέον προτείνεται να ενημερωθεί ο ιατρός που έχει χορηγήσει την αγωγή για την παρακολούθηση του ασθενούς και να ληφθεί υπόψη η δυνατότητα εναλλακτικής δοσολογίας του διφωσφονικού, ή διακοπή του φαρμάκου, ή μία εναλλακτική λύση θεραπείας^{109, 134}. Ακόμα περισσότερο δεν μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η χειρουργική επέμβαση για την τοποθέτηση εμφυτεύματος είναι ασφαλής σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά. Σύμφωνα

με τις κατευθυντήριες γραμμές του AAOMS, μέχρι σήμερα κάθε είδους χειρουργική διαδικασία στο φατνιακό οστό σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών αντενδείκνυται^{112, 135}. Θα ήταν πολύ ενδιαφέρον να εξεταστεί στο μέλλον ποια η τύχη των εμφυτευμάτων σε ασθενείς που εμφάνισαν οστεοπόρωση μετά την τοποθέτησή τους¹³⁶.

3. Ορθοδοντική και διφωσφονικά

Ορισμένες παράμετροι του ορθοδοντικού σχεδίου θεραπείας, είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οστεονέκρωσης, όπως η εξαγωγή. Εκτός από τα επιθυμητά αποτελέσματα επί του μεταβολισμού των οστών, τα διφωσφονικά μπορεί να καθυστερήσουν την ανατολή των δοντιών και να αναστείλουν ή εμποδίσουν την ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών. Παρ' όλα αυτά, μελέτες περιπτώσεων δείχνουν ότι η ορθοδοντική θεραπεία είναι εφικτή παρά τη χρήση των διφωσφονικών. Ωστόσο, συνιστάται να αποφεύγεται η ορθοδοντική θεραπεία, εκτός αν αυτό είναι απολύτως ενδεικνυόμενο¹³⁷.

4. Λοιπές επιπτώσεις από διφωσφονικά

Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ως παρενέργειες από την χορήγηση διφωσφονικών αγκυλώσεις των αρθρώσεων κροταφογοναθικής, χωρίς να έχει εντοπισθεί κάποιος άλλος προφανής αιτιολογικός παράγοντας¹³⁸.

Η μη χειρουργική ενδοδοντική θεραπεία είναι σχετικά ασφαλής όταν λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα πρόληψης οστεονέκρωσης¹³⁹.

Η γνώση των επιπτώσεων από την χορήγηση διφωσφονικών σε παιδιά είναι περιορισμένη. Υπάρχουν δύο κύριες δυνητικές επιπλοκές: η πιθανότητα οστεονέκρωσης και η καθυστέρηση ανατολής των δοντιών. Οι δυνητικές επιπτώσεις στην ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών παρουσιάζουν επίσης ενδιαφέρον¹⁴⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ποικίλες επιπτώσεις στο στοματογοναθικό σύστημα έχουν συσχετισθεί με την οστεοπόρωση αυτή κάθε αυτή ή την φαρμακευτική θεραπεία της.

Ο οδοντίατρος έχει τη δυνατότητα:

- Να υποπτευθεί την οστεοπόρωση πριν την ανάπτυξη κατάγματος και να παραπέμψει τους ασθενείς αυτούς για περαιτέρω εργαστηριακές εξετάσεις και διάγνωση από τον αρμόδιο ιατρό.
- Να διερευνήσει κατά πόσο η οστεοπόρωση έχει επηρεάσει το στοματογοναθικό σύστημα του ασθενούς και να καταρτίσει το κατάλληλο σχέδιο θεραπείας

Οι ασθενείς που λαμβάνουν παρεντερικά χορηγούμενα φάρμακα για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης αποτελούν ιδιαίτερη ομάδα οδοντιατρικών ασθενών, στους οποίους υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις δεν αντενδείκνυται το μεγαλύτερο μέρος των οδοντιατρικών πράξεων.

Ο οδοντίατρος, έχοντας γνώση αυτών, αφενός μεν μπορεί να συμβάλλει στην πρώιμη διάγνωση της νόσου, αφετέρου δε να αντιμετωπίζει αυτούς τους ασθενείς με αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.

SUMMARY

Osteoporosis and the dentist

Giannopoulou Angeliki, Zervou-Valvi Flora

hellenic hospital dentistry 9: 49-65, 2016

Osteoporosis is a metabolic bone disorder in which there is a gradual decrease in density and quality of bone, resulting in reduced mechanical strength provoking susceptibility to brittle fracture, a medical problem of enormous socio-economic importance.

The aim of this study is to present significant parameters that the dentist must bear in mind in order to follow the right management strategies.

Osteoporosis affects stomatognathic system in various ways. It is believed to play a crucial role in bone loss in the jaw, in particular in bone resorption of the alveolar ridge. Also, it seems to be associated with the development of periodontal disease.

The dentist coevaluating patient history and clinical and radiographic findings may suspect the existence of osteoporosis and contribute to its early diagnosis. In established osteoporosis he must try to maintain high jaw bone mass via efforts for keeping natural dentition and making appropriate restorations.

Drug therapy of osteoporosis also affects stomatognathic system in ways depending on the type of formulation, route and duration of administration. Some compositions, particularly bisphosphonates, have been associated with osteonecrosis of the jaw. The dentist must be aware of the possible complications in order to take the appropriate measures.

In conclusion it should be noted that the dentist having knowledge of osteoporosis and its therapy effects on stomatognathic system may contribute to the early diagnosis of disease, and treat such patients appropriately.

Key words: *Osteoporosis; stomatognathic system; osteoporosis effects; osteonecrosis; bisphosphonates.*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Anonymous: Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650.
2. Λυρίτης Γ: Οστεοπόρωση. Μεταβολικά νοσήματα των οστών. 4η έκδοση. Αθήνα. Υλονομή. 1991: 79-123.
3. Pogoda P, Priemel M, Rueger JM, Amling M: Bone remodeling: new aspects of a key process that controls skeletal maintenance and repair. *Osteoporos Int* 2005; 16 Suppl 2: S18-S24.
4. Beil FT, Seitz S, Priemel M, Barvencik F, von Domarus C, Rueger JM et al: Pathophysiology and pathomorphology of osteoporosis. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2008; 34(6): 527-534.
5. Pogoda P, Priemel M, Schilling AF, Gebauer M, Catal? Lehnen P, Barvencik F et al: Mouse models in skeletal physiology and osteoporosis: experiences and data on 14.839 cases from the Hamburg Mouse Archives. *J Bone Miner Metab* 2005; (23): 97-102.
6. Binkley N: Osteoporosis in men. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50(4): 764-74.
7. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L et al: A population based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 205-214.
8. Κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης στην Ελλάδα. 2013. Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης. http://heliost.gr/images/ESWTERIKOTEXT/MONOGRAFIA_14_corrected.pdf όπως εμφανίζεται στις 2/11/2014.
9. WHO Technical Report Series No 843. WHO. Geneva: s.n., 1994. <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=10&codcch=843> όπως εμφανίζεται στις 1/10/14.
10. Οδηγίες Διαγνωστικής και Θεραπευτικής Προσέγγισης της Οστεοπόρωσης. Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (ΕΛΙΟΣ). 2012. http://heliost.gr/images/PROTOCOLS/2012_protocol_osteoporosis.pdf όπως εμφανίζεται στις 1/10/2014
11. Στεφανόπουλος Δ, Ρίζου Σ, Λυρίτης Γ: Πρόβλεψη καταματικού κινδύνου σε οστεοπορωτικούς ασθενείς. Αθήνα. Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (ΕΛΙΟΣ), 2012. http://heliost.gr/images/ESWTERIKOTEXT/MONOGRAFIA_13.pdf όπως εμφανίζεται στις 1/10/2014:
12. Chau DL, Edelman SV: Osteoporosis and diabetes. *Clin Diabetes* 2002; 20 (3):153-157.
13. Wolff J: The Law of Bone Remodeling. (translation of the German 1892 edition), Berlin Heidelberg: New York, Springer: 1986.
14. Harold M: A 2003 update of bone physiology and Wolff's Law for clinicians. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1503848> *5 Angle Orthod* 2004; (74)1: 3-15.
15. Atwood DA: Reduction of Residual Ridges: A Major Oral Disease Entity. *J Prosthet Dent* 1971; 26: 266-79.
16. Καρκαζής Η, Λαμπαδάκης Ι: Απορρόφηση των φατνιακών ακρολοφιών κατά τη χρήση ολικών οδοντοστοιχιών. Κεφαλομετρική μελέτη διάρκειας 2 ετών. *Ελλ Στομ Χρον* 1993; (37): 21-28.
17. Atwood DA: Reduction of residual ridges in the partially edentulous patient. Reduction of residual ridges in the partially edentulous patient. *Dent Clin North Am* 1973; 17: 747-54.
18. Tallgren A: The continuing reduction of alveolar residual ridges in complete dentures wearers: a mixed longitudinal study covering 25 years. *J Prosthet Dent* 1972; 27: 120-32.
19. Roberts WE, Simmons KE, Garetto LP, DeCastro RA: Bone physiology and metabolism in dental implantology: risk factors for osteoporosis and other metabolic bone diseases. *Implant Dent* 1992; 1: 11-21.
20. Winter CM, Woelfel JB, Igarashi T: Five-year changes in the edentulous mandible as determined on oblique cephalometric radiographs. *J Dent Res* 1974; (53): 1455-1467.
21. Jonasson G, Kiliaridis S: The association between the masseter muscle, the mandibular alveolar bone mass and thickness in dentate women. *Arch Oral Biol* 2004; (49)12: 1001-1006.
22. Douglas A, Willard C: Clinical, cephalometric, and densitometric study of reduction of residual ridges.

- J Prosthet Dent 1971; (26)3: 280-295.
23. von Wowern N, Kollerup G: Symptomatic osteoporosis a risk factor for residual ridge reduction of the jaws. J Prosthet Dent 1992; (67): 656-660.
 24. Kingsmill VJ: Post-extraction remodelling of the adult mandible. Crit Rev Oral Biol Med 1999; 10(3): 384-404.
 25. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ: The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. J Periodontol 2000; 1492-1498.
 26. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD: Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. Osteoporos Int 1999; (10): 34-40.
 27. Mundy GR: Cellular and molecular regulation of bone turnover. Bone 1999; 24(5): 35-38.
 28. Gümüş P, Buduneli E, Biyikoglu B, Aksu K, Saraç F, Buduneli N, et al: Gingival crevicular fluid and serum levels of APRIL, BAFF and TNF-alpha in rheumatoid arthritis and osteoporosis patients with periodontal disease. Arch Oral Biol 2013; 58(10): 1302-1308.
 29. Wactawski-Wende J: Periodontal diseases and osteoporosis: Association and mechanisms. Ann Periodontol 2001; 6(1): 197-208.
 30. Darcey J, Devlin H, Lai D, Walsh T, Southern H, Marjanovic E, et al: An observational study to assess the association between osteoporosis and periodontal disease. Br Dent J 2013; 215(12): 617-621.
 31. Kornman KS: Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. J Periodontol 2008; (79): 1560-1568.
 32. Van Dyke, Thomas E: The management of inflammation in periodontal disease. J Periodontol 2008; 79(8): 1601-1608.
 33. Δερέκα Ξ: Συσχέτιση μεταξύ οστεοπόρωσης και περιοδοντίτιδας. Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα 2009; 20: 115-133.
 34. Chesnut III, Charles H: The relationship between skeletal and oral bone mineral density: an overview. Ann Periodontol 2001; 6(1): 193-196.
 35. Krall EA: The periodontal-systemic connection: implications for treatment of patients with osteoporosis and periodontal disease. Ann Periodontol 2001; 6(1): 209-213.
 36. Amar S, Han X: The impact of periodontal infection on systemic diseases. Med Sci Monit 2003; (9): RA291-9.
 37. Yun TJ, Tallquist MD, Aicher A, Rafferty KL, Marshall AJ, Moon JJ, et al: Osteoprotegerin, a crucial regulator of bone metabolism, also regulates B cell development and function. J Immunol 2001; 166: 1482-1491.
 38. Cochran D. L: Inflammation and bone loss in periodontal disease. J Periodontol 2008; 79: 1569-1576.
 39. Bell NH: RANK ligand and the regulation of skeletal remodelling. J Clin Invest 2003; 111: 1120-1122.
 40. Cochran DL: Inflammation and bone loss in periodontal disease. J Periodontol 2008; 79(8): 1569-76.
 41. Liu BU, Wu PW, Bringham R, Wang JT: Estrogen inhibition of PTH-stimulated osteoclast formation and attachment in vitro: involvement of both PKA and PKC. Endocrinology 2002; 143 (2): 627-635.
 42. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL: Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. J Clin Invest 2003; 111: 1120-1122.
 43. Saika M., Inoue D, Kido S, Matsumoto T: 17beta-estradiol stimulates expression of osteoprotegerin by a mouse stromal cell line, ST-2, via estrogen receptor-alpha. Endocrinology 2001; 142: 2205-2212.
 44. Kitazawa R, Kimble R B, Vannice J L, Kung V T, Pacifici R: Interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein decrease osteoclast formation and bone resorption in ovariectomized mice. J Clin Invest 1994; (94)6: 2397-2406.
 45. Bismar H, Diel I, Ziegler R, Pfeilschifter J: Increased cytokine secretion by human bone marrow cells after menopause or discontinuation of estrogen replacement. J Clin Endocrinol Metab 1995; (80)11: 3351-3355.
 46. Ershier W, William B., Wen H. Sun, Neil Binkley: The role of interleukin-6 in certain age-related diseases. Drugs & Aging 1994; (5)5: 358-365.
 47. Bonafè M, Olivieri F, Cavallone L, Giovagnetti S, Mayegiani F, Cardelli M et al: A gender-dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity. Eur J Immunol 2001; (31)8: 2357-2361.
 48. Gümüş P, Buduneli E, Biyikoglu B, Aksu K, Saraç F, Nile C et al: Gingival crevicular fluid, serum levels of receptor activator of nuclear factor-κB ligand, osteoprotegerin, and interleukin-17 in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis and with periodontal disease. J Periodontol 2013; 84(11): 1627-37.
 49. Keller ET, Binkley NC, Stebler BA, Hall DM, Johnston GM, Zhang J et al: Ovariectomy does not induce osteopenia through interleukin-6 in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). Bone 2000; (26): 55-62.
 50. Fujita S, Kikuchi T, Sobue T, Suzuki M, Koide M, Noguchi T: Lipopolysaccharide-mediated enhancement of bone metabolism in estrogen-deficient mice. J Periodontol 2008; (79): 2173-2181.
 51. Morishita M, Miyagi M, Iwamoto Y: Effects of sex hormones on production of interleukin-1 by human peripheral monocytes. J Periodontol 1999; (70): 757-760.
 52. Medh RD, Thompson EB: Hormonal regulation of physiological cell turnover and apoptosis. Cell Tissue Res 2000; 301 (1): 101 - 24.
 53. Jeffcoat MK, Chestnut CH: 3rd Systemic osteoporosis and oral bone loss: evidence shows increased risk factors. J Am Dent Assoc 1993; 124: 49-56.
 54. Chesnut CH: The relationship between skeletal and oral bone mineral density: An overview. Ann Periodontol 2001; 6(1): 193-196.
 55. Pepelassi E, Nicopoulou-Karayianni K, Archontopoulou AD, Mitsea A, Kavadella A, Tsiklakis K et al: The relationship between osteoporosis and periodontitis in women aged 45-70 years. Oral Diseases 2012; 18: 353-359.
 56. Darcey J, Devlin H, Lai D, Walsh T, Southern H, Marjanovic E et al: An observational study to assess the association between osteoporosis and periodontal disease. Dent J 2013; 215(12): 617-21.
 57. Devlin H: Identification of the risk for osteoporosis in dental patients. Dent Clin North Am 2012; 56(4): 847-861.
 58. Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Eilffors L, Ranstam J et al: Risk factors for hip fracture in men from Southern Europe: the MEDOS study. Osteoporos Int 1999; 9: 45-54.
 59. Friendlander A.H: The physiology, medical management and oral implicationw of menopause. JADA 2002; 133 (1): 73-81.
 60. Von Wowern N: General and oral aspects of osteoporosis- a review. Clin Oral Invest 2001; (5): 71-82.
 61. Geurs N C: Osteoporosis and periodontal disease. Periodontology 2000 2007; 44 (1): 29-43.
 62. Nakamoto T, Taguchi A, Ohtsuka M, Suei Y, Fujita M,

- Tanimoto K et al: Dental panoramic radiograph as a tool to detect postmenopausal women with low bone mineral density: untrained general dental practitioners diagnostic performance. *Osteoporos Int* 2003; 14(8): 659-664.
63. Taguchi A, Ohtsuka M, Tsuda M, Nakamoto T, Kodama I, Inagaki K, et al : Risk of vertebral osteoporosis in postmenopausal women with alterations of the mandible. *Dentomaxillofac Radiol* 2007; 36(3): 143-148.
 64. Kavitha MS, Asano A, Taguchi A, Kurita T, Sanada M: Diagnosis of osteoporosis from dental panoramic radiographs using the support vector machine method in a computer-aided system. *BMC Med Imaging* 2012; 16(12): 1.
 65. Muramatsu C, Matsumoto T, Hayashi T, Hara T, Katsumata A, Zhou X, et al: Automated measurement of mandibular cortical width on dental panoramic radiographs. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2013; 8 (6): 877-85.
 66. Taguchi A, Tsuda M, Ohtsuka M, Kodama I, Sanada M, Nakamoto T et al: Use of dental panoramic radiographs in identifying younger postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; (17)3: 387-394.
 67. Jonasson G, Bankvall G, Kiliaridis S: Estimation of skeletal bone mineral density by means of the trabecular pattern of the alveolar bone, its interdental thickness, and the bone mass of the mandible. *Oral Surg* 2001; 92(3): 346-619.
 68. Pothuau L, Carceller P, Hans D: Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* 2008;42(4): 775-87.
 69. Roberts MG, Graham J, Devlin H: Image Texture in Dental Panoramic Radiographs as a Potential Biomarker of Osteoporosis. *IEEE T Bio-Med Eng* 2013; 60(9): 2384-92.
 70. Groen J, Duyvensz F, Halsted JA: Diffuse alveolar atrophy of the jaw (non-inflammatory form of paradental disease) and pre-senile osteoporosis. *Gerontol Clin* 1960; 2: 68-86.
 71. Taguchi A: Triage screening for osteoporosis in dental clinics using panoramic radiographs-A Review. *Oral Dis* 2010; 16:316-27.
 72. Graham J: Detecting low bone mineral density from dental radiographs: a mini-review. *Clin Cases. Miner Bone Metab* 2015; 12(2): 178-182.
 73. Lee K, Taguchi A, Ishii K, Suei Y, Fujita M, Nakamoto T et al: Visual assessment of the mandibular cortex on panoramic radiographs to identify postmenopausal women with low bone mineral densities? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 226-231.
 74. Geary S, Selvi F, Chuang SK, August M: Identifying dental panoramic radiograph features for the screening of low bone mass in postmenopausal women. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; 44(3): 395-9.
 75. Devlin CV, Horner K, Devlin H: Variability in measurement of radiomorphometric indices by general dental practitioners. *Dentomaxillofac Rad* 2001; 30(2): 120-5.
 76. Arifin AZ, Asano A, Taguchi A, Nakamoto T, Ohtsuka M, Tsuda M, et al: Computer-aided system for measuring the mandibular cortical width on dental panoramic radiographs in identifying postmenopausal women with low bone mineral density. *Osteoporos Int* 2006; 17: 753-759.
 77. Οδοντιατρική διάγνωση της Οστεοπόρωσης! 2007. Εφημερίδα «ΤΟ ΒΗΜΑ» <http://www.tovima.gr/science/article/?aid=179806> όπως εμφανίζεται στις 2/11/2014
 78. Horner K, Allen P, Graham J, Jacobs R, Boonen S, Pavitt S et al: The relationship between the OSTEODENT index and hip fracture risk assessment using FRAX. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110(2): 243-9.
 79. Devlin H, Allen PD, Graham J, Jacobs R, Karayianni K, Lindh C et al: Automated osteoporosis risk assessment by dentists: a new pathway to diagnosis. *Bone* 2007; 40(4): 835-42.
 80. Devlin H, Karayianni K, Mitsea A, Jacobs R, Lindh C, van der Stelt P, et al: Diagnosing osteoporosis by using dental panoramic radiographs: the OSTEODENT project. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2007; 104(6): 821-828.
 81. Devlin H, Allen P, Graham J, Jacobs R, Nicopoulou-Karayianni K, Lindh C et al: The role of the dental surgeon in detecting osteoporosis: the OSTEODENT study. *Br Dent J* 2008; 204(10): E16-E16.
 82. Karayianni K, Horner K, Mitsea A, Berkas L, Mastoris M, Jacobs R et al: Accuracy in osteoporosis diagnosis of a combination of mandibular cortical width measurement on dental panoramic radiographs and a clinical risk index (OSIRIS): the OSTEODENT project. *Bone* 2007; 40(1): 223-9.
 83. Lindh C, Horner K, Jonasson G, Olsson P, Rohlin M, Jacobs R et al: The use of visual assessment of dental radiographs for identifying women at risk of having osteoporosis: the OSTEODENT project. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106: 285-93.
 84. Nackaerts O, Jacobs R, Devlin H, Pavitt S, Bleyen E, Yan B et al: Osteoporosis detection using intraoral densitometry. *Dentomaxillofac Radiol* 2008; 37(5): 282-7.
 85. Petersen PE, Yamamoto T. Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005; 33(2): 81-92.
 86. Meurman JH, Hamalainen P: Oral health and morbidity: implications of oral infections on the elderly. *Gerodontology* 2006; 23(1): 3-16.
 87. Scannapieco FA, Mylotte JM: Relationships between periodontal diseases and bacterial pneumonia. *J Periodonto* 1996; 67(10): 1114-1122.
 88. Sumi Y, Miura H, Nagaya M, Michiwaki Y, Uematsu H: Colonisation on the tongue surface by respiratory pathogens in residents of a nursing home: a pilot study. *Gerodontology* 2006; 23(1)55-59.
 89. Portillo GM: Oral manifestations and dental treatment in menopause. *Med Oral* 2002; 7: 31-5.
 90. Lopez BC, Perez MG Soriano YJ: Dental considerations in pregnancy and menopause. *J Clin Exp Dent* 2011; 3: 35-44.
 91. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Moghaddam PP, Akrad ZT: Stimulated whole salivary flow rate and composition in menopausal women with oral dryness feeling. *Oral Dis* 2007; 13(3): 320-3.
 92. Von Wowern N: General and oral aspects of osteoporosis- a review. General and oral aspects of osteoporosis- a review. *Clin Oral Invest* 2001; (5): 71-82.
 93. Ellisworth K: Changes caused by a mandibular removable partial denture opposing a maxillary complete denture. *J Prosthet Dent* 2003; (90)3: 213-219.
 94. Hohlweg-Majert B, Schmelzeisen SR, Pfeiffer SBM, Schneider E: Significance of osteoporosis in craniomaxillofacial surgery: a review of the literature. *Osteoporos Int* 2006; 17: 167-179.
 95. Καραγιάννης Α, Μητσέα Α, Νικολοπούλου Καραγιάννη Κ: Αποτελεί η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση παρά-

- γοντα κινδύνου για την τοποθέτηση εμφυτευμάτων? Στοματολογία 2006; 63(1): 3-17.
96. Κάρτσου Β, Seamanduras Α, Κοο Σ, Ζάβρας Α: Επιπτώσεις της χρήσης διφωσφονικών στην οδοντιατρική. Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα 2009; 20: (9)1-15.
 97. Neuprez Α, Rompen Ε, Crielaard JM, Reginster JY: Teriparatide therapy for denosumab-induced osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient. Calcif Tissue Int 2014; 95(1): 94-6.
 98. Surgeons, American Association of Oral and Maxillofacial. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw 2014 Update. http://www.aaoms.org/docs/govt_affairs/advocacy_white_papers/mronj_position_paper.pdf όπως εμφανίζεται στις 14/10/2014.
 99. Κυργίδης Α, Αντωνιάδης Κ: Οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά: ανασκόπηση των νεώτερων δεδομένων και προτεινόμενα πρωτόκολλα αντιμετώπισης βασισμένα σε τεκμηρίωση. Αρχ Ελλ Στομ Γναθοπροσωπ Χειρ 2009; 1: 3-14.
 100. Ηλιάδης Α, Ναλμπάντης Δ, Νταμπαράκης Ν: Τα διφωσφονικά στη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Στομα 2011; 39: 133-142.
 101. Νικητάκης Ν, Καμπέρος Γ, Σκλαβούνου Α: Οστεονέκρωση των γνάθων προκαλούμενη από διφωσφονικά. Πρόληψη και αντιμετώπιση. Αρχ Ελλ Ιατρ 2009; 26(5): 583-592.
 102. Woodward JK, Coleman RE, Holen I: Preclinical evidence for the effect of bisphosphonates and cytotoxic drugs on tumor cell invasion. Anti-Cancer Drugs 2005; 16: 11-9.
 103. Marx RE: Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1115-7.
 104. Shetty K, Bouquot J: Residual (ghost) sockets in bisphosphonate use: evidence of poor healing and slow bone turnover. Gen Dent 2009; 57: 130-135.
 105. Aguirre JI, Altman MK, Vanegas SM, Franz SE, Bassit AC, Wronski TJ: Effects of alendronate on bone healing after tooth extraction in rats. Oral Diseases 2010; 16(7): 674-685.
 106. Migliorati CA, Mattos K, Palazzolo MJ: How patients' lack of knowledge about oral bisphosphonates can interfere with medical and dental care. J Am Dent Assoc 2010; 141(5):562-6.
 107. Chamizo C E, Gallego F A, Loza S E, Herrero O A, Rosario MP: Systematic literature review of bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis. Reumatol Clin 2013; 9(3): 172-7.
 108. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryh JM et al: Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. J Oncol Pract 2006; 2: 7-14.
 109. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E et al: Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. J Oral Maxillofac Surg 2013; 71(8): 1360-6.
 110. Patel V, McLeod NM, Rogers SN, Brennan PA: Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. Br J Oral Maxillofac Surg 2011; 49: 251-7.
 111. Μελακόπουλος Ι, Πατρίκιου Α: Αντιμετώπιση από τον οδοντίατρο ασθενών που παίρνουν διφωσφονικά. Στοματολογία 2008; 65(1): 3-12.
 112. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw 2009, https://www.aub.edu.lb/fm/cmop/downloads/bonj_aaoms_statement.pdf, όπως εμφανίζεται στις 10/10/2014
 113. Ηλιάδης Α, Ναλμπάντης Δ, Νταμπαράκης Ν: Τα διφωσφονικά στη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Στομα 2011; 39:133-142.
 114. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S et al: Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc 2011; 142(11): 1243-51.
 115. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al: Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. Ann Oncol 2009; 20: 117-20.
 116. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A: Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67: 1167-1173.
 117. Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R, Scully C: Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. Oral Oncol 2008; 44: 1088-9.
 118. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS: Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010; 110: 509-16.
 119. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A: Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67: 1167-1173.
 120. Migliorati C, Saunders D, Conlon M, Ingstad H, Vaagen P: Assessing the association between bisphosphonate exposure and delayed mucosal healing after tooth extraction. J Am Dent Assoc 2013; 144: 406-14.
 121. Damm DD, Jones DM: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. Gen Dent 2013; 61: 33-8.
 122. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G: Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. J Int Soc Prev Community Dent 2016; 6(2): 97-104.
 123. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw 2014 Update. J Oral Maxillofac Surg 2014; (72) 10: 1938-1956.
 124. Fliedel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S: Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg 2015; 44(5): 568-585.
 125. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PT, Felsenberg et al: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2007; 22: 1479-1491.
 126. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular

- and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005; 104: 83-93.
127. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzi P: Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50:425-9
128. Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F: Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 2008; 30: 1224-30.
129. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM et al: Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70(11): 2501-7.
130. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, SEISS M, Schwarz S, Spriewald B et al.: Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer* 2010; 18: 449-60.
131. Nicolatou-Galitis O, Galiti D, Moschogianni M, Sachanas S, Edwards BJ, Migliorati CA et al: Osteonecrosis of the jaw in a patient with acute myeloid leukemia, who received azacitidine. *J Cancer Metasta Treat* 2016; 2: 220-3.
132. Nicolatou-Galitis O, Razis E, Galiti D, Galitis E, Labropoulos S, Tsimpidakis A et al. Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: report of 5 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio* 2015; 120: 699-706.
133. Aghaloo TL, Dry SM, Mallaya S, Tetradis S: Stage 0 Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in a Patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(4): 7027-16.
134. Kim I, Ki H, Lee W, Kim H, Park JB: The effect of systemically administered bisphosphonates on bony healing after tooth extraction and osseointegration of dental implants in the rabbit maxilla. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013; 28(5): 1194-200.
135. Ferlito S, Liardo C, Puzzo S: Bisphosphonates and dental implants: a case report and a brief review of literature. *Minerva Stomatol* 2011; 60(1-2): 75-81.
136. Mulligan R, Sobel S: Osteoporosis: diagnostic testing, interpretation and correlations with oral health - implications for dentistry. *Dent Clin North Am* 2005; 49: 463-484.
137. Poelmans S, Carels CE: The impact of bisphosphonates on orthodontic treatment. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2012; 119 (4): 186-90.
138. Hammarfjord O, Stassen LF: Bisphosphonate therapy and ankylosis of the temporomandibular joint: is there a relationship. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 118(3): e68-70.
139. Moinzadeh AT, Shemesh H, Neiryneck NA, Aubert C, Wesselink PR: Bisphosphonates and their clinical implications in endodontic therapy. *Int Endod J* 2013; 46(5): 391-8.
140. Bhatt RN, Hibbert SA, Munns CF: The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management. *Aust Dent J* 2014; 59(1): 9-19.

Διεύθυνση για επικοινωνία:

Αγγελική Γιαννοπούλου
Δημοκρίτου 6, Τ.Κ. 10671, Αθήνα
τηλ. 6936982333
email: a.tsironi@yahoo.gr